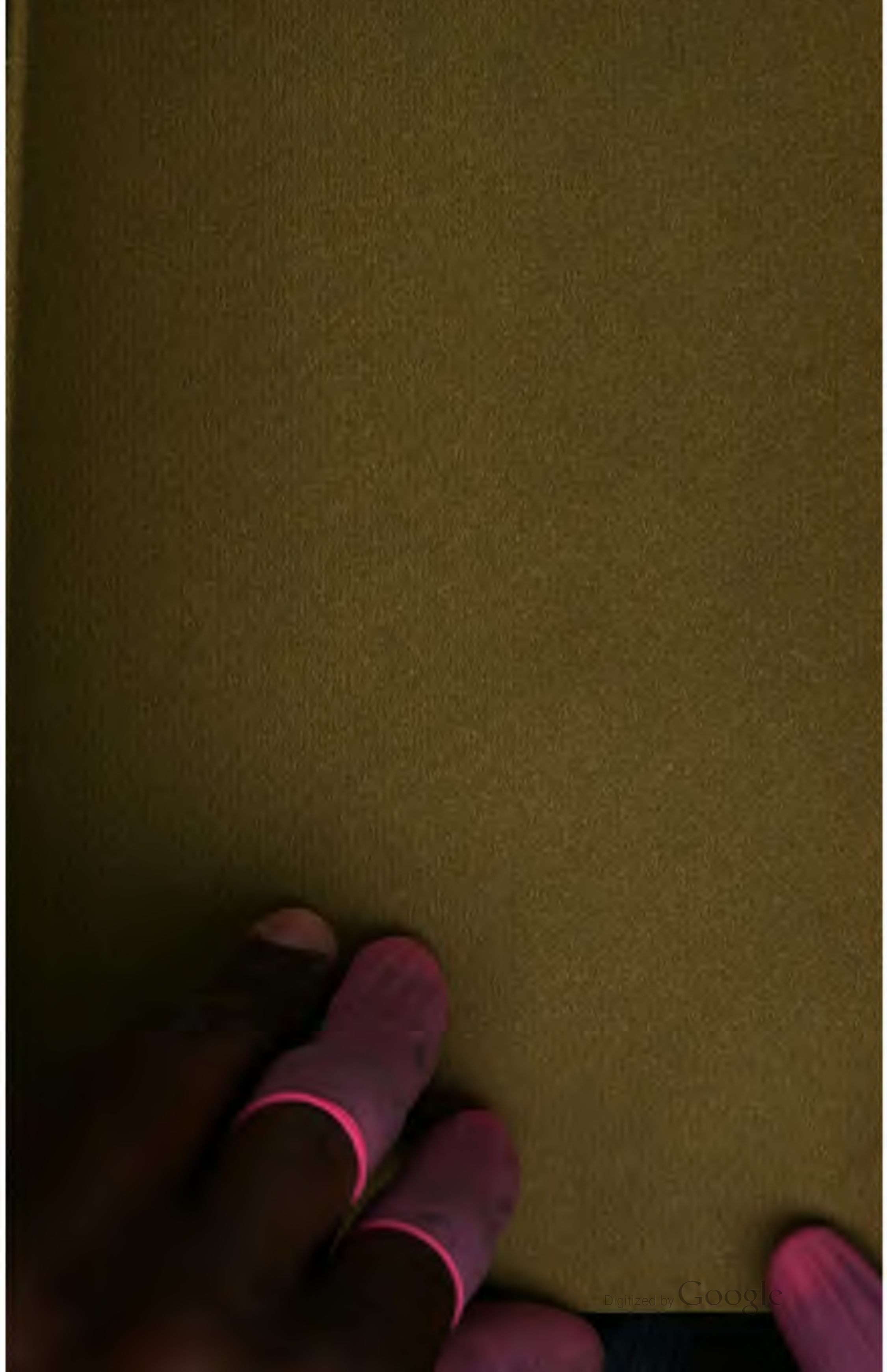




Handbuch

der

Pathologie des Stoffwechsels.

Unter Mitwirkung

von

Adalbert Czerny (Breslau), **Carl Dapper** (Kissingen), **Fr. Kraus** (Berlin), **Otto Loewi** (Wien), **Adolf Magnus-Levy** (Berlin), **M. Matthes** (Köln a.Rh.), **Leo Mohr** (Berlin), **Carl Neuberg** (Berlin), **Hugo Salomon** (Wien), **Ad. Schmidt** (Halle a. S.), **Franz Steinitz** (Breslau), **H. Strauß** (Berlin), **W. Weintraud** (Wiesbaden)

herausgegeben

von

Carl von Noorden
Wien.

Zweite Auflage.

Zweiter Band.

Berlin 1907.
Verlag von August Hirschwald.
NW. Unter den Linden 68.

Inhalts-Verzeichnis.

Erstes Kapitel.

Diabetes mellitus.

Von

Carl von Noorden.

So lange wir über die Natur des diabetischen Prozesses nicht mehr wissen als bisher, müssen wir, in Uebereinstimmung mit früheren Generationen, den Diabetes mellitus unter Anlehnung an das wichtigste klinische Symptom definieren: als eine chronische Krankheit, in der Traubenzucker mit dem Harn ausgeschieden wird. Die Definition bedarf aber gewisser Einschränkungen; wir setzen dabei voraus:

1. daß es sich um Mengen von Traubenzucker handelt, die man mit den — immerhin recht feinen — klinisch anwendbaren Methoden nachweisen kann. Wir lassen die Frage bei Seite, ob der normale Urin Spuren von Traubenzucker enthält, die nur den allerfeinsten Methoden zugänglich sind;

2. daß der Traubenzucker im Harn erscheint bei einer Kohlenhydratzufuhr, wie sie tatsächlich in der Kost des Menschen vorkommt, resp. schon bei geringeren Mengen oder gar bei völliger Entziehung der Kohlenhydrate. Falls die Glykosurie erst nach dem Genuß von unnatürlich großen Mengen Kohlenhydrats auftritt, kann man, wenigstens in klinischer Beziehung, nicht mehr von Diabetes mellitus reden;

3. daß die Neigung zur Glykosurie eine chronische ist, d. h. sich mindestens über einige Monate oder Wochen erstreckt. Es gibt zahlreiche krankhafte Zustände, in denen vorübergehend Neigung zur Glykosurie besteht. Man spricht dann nicht von Diabetes mellitus, obwohl man vieles dafür ins Feld führen kann, daß in beiden Fällen die Glykosurie auf gleicher Grundlage ruht (Anomalien der Pankreasfunktion, cf. unten).

Um dieses Kapitel nicht mit Fragen zu belasten, die nur in einem lockeren, vielleicht sogar nur in einem scheinbaren Zusammenhange mit dem echten Diabetes mellitus stehen, sind gewisse Formen der Kohlenhydratausscheidung in andere Kapitel verwiesen, z. B. die Pentosurie, die reine Form der Lävulosurie und der Phloridzindiabetes.

I. Die Pathogenese der Glykosurie.

Wie wir aus der Physiologie wissen, beträgt der normale Zuckergehalt des menschlichen Blutes ca. 1 ‰; nach 20 neuen Bestimmungen, die auf meiner Krankenabteilung von R. Stern und H. Liefmann gemacht wurden: Minimum = 0,65; Maximum = 1,05; Mittel = 0,85. Der wesentliche Teil dieser Zuckermengen ist jedenfalls Traubenzucker, was in Uebereinstimmung mit der älteren Annahme, von M. Pickardt, K. Miura, Hanriot (1), sichergestellt wurde. Wir lassen hier die Frage bei Seite, ob der im Blute analytisch nachweisbare Zucker als freie Glykose oder — wenigstens teilweise — in lockerer Bindung mit anderen Molekülen zirkuliert (z. B. als Jekorin) oder als Kolloidzucker. Man vergleiche darüber den ersten Teil dieses Werkes (S. 173) und spätere Ausführungen. Außerdem ist die Gegenwart von E. Fischer's Isomaltose im Blute wahrscheinlich gemacht [F. W. Pavy und R. L. Slau (2)]. Wir gehen hierauf nicht weiter ein, da noch keine Beziehungen derselben zum Diabetes gefunden sind.

Leberdurchblutungsversuche G. Embden's nötigen zu der Annahme, daß im Blute auch eine „Vorstufe" des Zuckers vorhanden ist, deren Natur noch nicht feststeht (2a).

Gegenüber den genannten Blutzuckermengen ist die Niere zuckerdicht. Zur Glykosurie kommt es:

1. wenn die Nieren aus irgend einem Grunde an Zuckerdichtigkeit einbüßen. Dies ist in typischer Weise bei Phloridzinvergiftung der Fall (cf. Kapitel über Toxikologie des Stoffwechsels). Ob sonst noch in der menschlichen Pathologie Zustände vorkommen, in denen die Niere abnorm durchlässig für Zucker wird, und wo man demgemäß von „renalem Diabetes mellitus" sprechen müßte, ist unsicher;

2. wenn das Blut aus irgend einem Grunde abnorm zuckerreich wird (Hyperglykämie). Seit den fundamentalen Untersuchungen Claude Bernard's wird allgemein angenommen, daß Hyperglykämie die eigentliche Ursache der diabetischen Glykosurie ist;

3. wenn der Zucker im Blute abnorm locker gebunden ist. Dies war eine neue Theorie zur Erklärung der diabetischen Glykosurie, sich gründend auf der Entdeckung, daß in den Organen [E. Drechsel (3)] und im Blute [D. Baldi, Jacobsen, H. J. Bing, V. Henriques (4)] ein Teil des Zuckers an Lezithin gebunden sei, als sog. Jekorin. R. Kolisch (5) hat daraufhin die Hypothese entwickelt, daß die Niere zwar gegenüber dem Jekorin, nicht aber gegenüber der freien Glykose zuckerdicht sei. Das Jekorin sei der normale Blutzucker. Beim Diabetes sei die Bildung des Jekorins gestört, es kreise abnorm viel freie Glykose im Blute und diese werde von den Nieren abgefangen. Nicht eigentliche Hyperglykämie, sondern krankhafte Aenderung der Zuckerbindung im Blut sei Ursache der Glykosurie. Nachdem aber teils durch die Arbeiten

Bing's (4), teils durch neue Untersuchungen von R. Kolisch und R. v. Stejskal (6) die Unzulänglichkeit der von Kolisch angewendeten Methode dargetan, ist diese Hypothese wieder in die Vergessenheit versunken.

Wenn wir auch allen Grund haben anzunehmen, daß der Zucker nicht frei im Blute zirkuliert (vielleicht in kolloidaler Bindung und Form?), so gestattet doch der heutige Stand der Kenntnisse keineswegs, schon jetzt an die Verschiedenartigkeit seiner Bindung im normalen und im diabetischen Blute eine Theorie der Zuckerkrankheit zu knüpfen. Wir werden im weiteren Verlaufe der Darstellung nicht wieder darauf zurückkommen.

A. Glykosurie, bedingt durch Zuckerundichtigkeit der Nieren (renaler Diabetes).

Es wurde schon erwähnt, daß die Phloridzinvergiftung einen echten renalen Diabetes nach sich ziehe. Wir gehen auf diese bedeutsame Entdeckung v. Mering's (7) hier nicht weiter ein. Die naheliegende Erwartung, daß kranke Nieren mit schadhaften Epithelien Zucker durchlassen, bestätigt sich bekanntlich nicht. Viel eher scheint das Gegenteil sich aus der klinischen Erfahrung zu ergeben: Diabetiker gelangen häufig zu geringerer Zuckerausscheidung oder gar zur Heilung der glykosurischen Disposition, wenn sich als Komplikation ein chronischer Morbus Brightii hinzugesellt (8). Für diese Tatsache, die sich erfahrenen Klinikern schon seit langer Zeit, und immer aufs neue aufgedrängt hat, könnte ich auch mehrere selbst beobachtete Beispiele anführen. Zu ihrer Erklärung reicht das Material nicht aus; doch scheint sichergestellt, daß bei gewissen schweren Formen von Nierenkrankheit die Nieren an Durchlässigkeit für Zucker einbüßen; man findet dann sehr wenig Zucker im Harn und viel Zucker im Blut. Eine klinische Beobachtung dieser Art findet sich bei Achard (9); vielleicht gehört auch ein Fall R. Lépine's (10) hierher. Auf meiner Abteilung wurde jüngst ein Kranker mit leichtem Diabetes und weit vorgeschrittenem Morbus Brightii behandelt. Typische Urämie brach aus. Das Blut zeigte den enormen Wert von 0,85 % Zucker, im Harn fand sich zu gleicher Zeit nur 1,4 %, ein offenbares und außergewöhnliches Mißverhältnis.

Wahrscheinlich beruht das oft beschriebene jähe Absinken der Glykosurie im Koma und in der Agone wenigstens teilweise auf verschlechterter Nierentätigkeit. In einem solchen Falle (ohne Nephritis, Obduktion!) fanden wir im Blute 1,01 % und im Urin nur Spuren von Zucker. Meist wird freilich in diesen Fällen die Verminderung der Nahrungsaufnahme zur Erklärung ausreichen. Die klinischen Beobachtungen sind auch experimentell gestützt: Nierenkomplikationen (Chromsäurevergiftung etc.) verringern die Glykosurie der ihres Pankreas beraubten Hunde [F. Schupfer (11)] unter gleichzeitiger Erhöhung des Blutzuckers [P. F. Richter, A. Ellinger und A. Seelig (12)]. Doch kommt eine solche, durch Nieren-

insuffizienz bedingte Stauung des Blutzuckers wohl nur da in Frage, wo es sich um vorübergehende Erscheinungen handelt, z. B. in der Agone. Für den dauernden Niedergang der Glykosurie bei chronischer Nierenkrankheit müssen andere Ursachen gesucht werden, für deren Diskussion aber die genügende Basis fehlt. Die soeben beschriebenen Verhältnisse sind das Gegenteil von dem, was man etwa als „renalen Diabetes“ bezeichnen könnte, der, wie schon angedeutet, eine abnorme Durchlässigkeit der Nieren für Zucker voraussetzt.

Andererseits begünstigt nach C. Jacobj (13) das die Nierenepithelien reizende Koffein bei Kaninchen das Auftreten von alimentärer Glykosurie, und der Autor meint, daß sich hier ein mit der erhöhten Harnflut engverbundener renaler Faktor in den Mechanismus der Glykosurie einschiebe. J. Neumann (14) glaubt der gleichen Erscheinung beim Menschen begegnet zu sein: als er bei einem Herzkranken durch Diuretin starke Harnflut erzielte, kam es zuvor übergehender Glykosurie, die auf andere Weise nicht erzielt werden konnte.

Aehnliches berichtet F. Schupfer (11); doch bedurfte es hier recht ansehnlicher einmaliger Zuckergaben, um die Glykosurie zu erwecken. H. Strauß (15) verzeichnet bei dem gleichen klinischen Experiment ein negatives Resultat, und auch ich habe häufig Herzkranken und Nierenkranken auf der Höhe der Diuretin-Diurese große Mengen von Zucker und anderen Kohlenhydraten verabfolgt, ohne auch nur ein einziges Mal einer Wiederholung der von J. Neumann gemeldeten Tatsache zu begegnen. Selbst bei öfterem positiven Ausfall der Probe müßte man doch Bedenken tragen, die entstehende Glykosurie auf zweifellos renalen Ursprung zurückzuführen. Denn P. F. Richter (16) hat in einer sorgfältigen Arbeit gezeigt, daß man bei der Diuretinglykosurie mit erhöhtem Zuckergehalt des Blutes rechnen muß, er gliedert sie daher den gewöhnlichen Formen der „hepatogenen Glykosurie“ an. Ebenso U. Rose und Th. Schilling (17).

Hier ist noch der tierexperimentellen Erfahrung P. F. Richter's und J. Kóssas (17) zu gedenken, daß unbedeutende toxische Nierenschädigung (durch kleinste Gaben von Kantharidin-Chromsäure) das Auftreten von Glykosurie zu begünstigen scheinen, während schwere toxische Nephritiden ohne Glykosurie verlaufen (Undurchlässigkeit der Nieren für Zucker, cf. oben). Allerdings kann es sich in Richter's Versuchen nicht um reine Formen der renalen Glykosurie gehandelt haben, denn der Blutzucker stieg gleichzeitig an, wenn auch unbedeutend. Wir müssen zur Frage stellen, ob hier nicht eine Nebenwirkung des Kantharidins auf das Pankreas eine wichtige Rolle spielte. Kóssa vermißte die Hyperglykämie; doch war die Glykosurie so unbedeutend, daß die zu ihrer Erzeugung nötige Vermehrung des Blutzuckers die Fehlerquellen der Analysen vielleicht nicht überschritt.

Wenden wir uns zur Klinik des Diabetes, so sind leider beweisende Beobachtungen, die die Frage in positiver oder negativer Richtung fördern

könnten, äußerst spärlich. Man muß für die Diagnose eines renalen Diabetes verlangen[1]):

1. daß — ebenso wie dies vom Blutzucker bekannt — die Glykosurie in weitem Umfange von der Größe der Kohlenhydratzufuhr unabhängig ist,

2. daß der Blutzucker mindestens nicht erhöht, eher sogar — wie im Phloridzindiabetes infolge des Zuckerabflusses aus den Nieren — vermindert ist.

Von diesen beiden Punkten kann ich den ersteren nicht als völlig beweiskräftig erachten; denn wir begegnen der gleichen Erscheinung in den mannigfachsten Formen und Stufen auch beim gewöhnlichen Diabetes mellitus. Ich erinnere hier nur an meine Erfahrungen über Haferkuren bei Diabetikern: Patienten, die vorher selbst bei strengster Diät starke Glykosurie darboten, schieden kurze Zeit darauf unter Zufuhr von großen Mengen Hafer (250 g täglich und mehr) keinen Zucker aus. In beginnenden Fällen von Diabetes scheint mir die weitgehende Unabhängigkeit der Glykosurie von fortschreitender Steigerung der Kohlenhydrate geradezu die Regel zu sein. Bei einigen das zirkuläre Irresein, die Akromegalie, Hirntumoren begleitenden Gykosurien habe ich lange Zeit hindurch das gleiche beobachtet, während später sich ein gewöhnlicher schwerer Diabetes entwickelte, und die Glykosurie sich in viel engere Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr stellte.

Der zweite Punkt ist jedenfalls wichtiger — vorausgesetzt, daß auch die Bedingungen des ersten Punktes erfüllt sind.

In einem viel zitierten, übrigens recht unvollständig beschriebenen Falle G. Klemperer's (19) standen 0,35 % Harnzucker 0,18 % Blutzucker gegenüber; wir können diesen Blutzuckergehalt in Uebereinstimmung mit Naunyn nicht als gering bezeichnen. Lüthje fand einmal 0,05 % Blutzucker bei 0,65 % Harnzucker. Der Blutzucker war fast unwahrscheinlich gering; Lüthje selbst bezweifelt jetzt (nach brieflicher Mitteilung), daß sein Fall für die Existenz eines „renalen Diabetes“ beweisend sei. R. Kolisch und O. Buber (19) fanden einmal 5 % Zucker im Harn bei 0,14 % Blutzucker, ein Mißverhältnis, das nach unseren neueren Erfahrungen allerdings nicht mehr so auffällig erscheint, wie früher (cf. unten).

Das vorhandene Material, dem vielleicht noch die eine oder andere mir entgangene Beobachtung sich hinzugesellt, ist recht spärlich. Die Beweiskraft der wenigen Fälle wird durch die bekannte Schwierigkeit genauer und erschöpfender Blutzuckerbestimmungen erheblich beeinträchtigt; zu viel wird selten, zu wenig oft — selbst bei sorgfältigen Arbeiten — gefunden. Eine breitere Basis von vergleichenden Zucker-

1) Von einigen Autoren, insbesondere von Naunyn (18), wird auch das zeitliche Verhältnis zwischen dem Beginn einer Nierenkrankheit und der Glykosurie als Kriterium zugelassen. Naunyn ist geneigt von renalem Diabetes zu sprechen, wenn ein echter Morbus Brightii dem Diabetes zweifellos voranging. Wenn man dies zu-

bestimmungen in Harn und Blut ist angesichts der analytischen Fehlerquellen dringend wünschenswert, ehe man den für die Diabeteslehre fundamental wichtigen Satz von der Existenz eines renalen Diabetes darauf gründen kann. Ferner wird man von der Klinik noch den Nachweis verlangen müssen, daß sich die als „renaler Diabetes“ diagnostizierten Fälle nicht nur während einiger Wochen und Monate, sondern auf die Dauer anders verhalten, als die gewöhnlichen Fälle von Zuckerkrankheit. Denn es würde sich um eine ganz andere Krankheit handeln, die nur in dem Symptom: Glykosurie und den davon unmittelbar abhängigen Folgeerscheinungen mit dem echten Diabetes mellitus übereinstimmte. A priori läßt sich die Existenz des renalen Diabetes natürlich nicht ablehnen; denn die prinzipielle Möglichkeit, daß die Nieren unter dem Einfluß selbständiger Erkrankung oder bestimmter endogener oder exogener Giftsubstanzen zuckerundicht werden können, ist seit der Entdeckung des Phloridzindiabetes zur Tatsache erhoben. Die klinische Symptomatologie der Krankheit „renaler Diabetes“ muß aber noch von Grund aus aufgebaut werden. Was man bis jetzt darüber lehrte, ist ein luftiges Kartenhaus.

Die zuerst von Lépine (20) aufgeworfene und dann von G. Klemperer weitergesponnene Frage, ob in die diabetische Glykosurie auch ein „élément rénale“ mit hineinspiele, läßt also nach heutigem Stande der Kenntnisse folgende Beantwortung zu:

1. Es gibt sicher Erkrankungen der Niere, die den Durchtritt des Zuckers erschweren.

2. Es gibt einen experimentellen, auf abnormer Durchlässigkeit der Nieren beruhenden Diabetes. Hierhin gehört sicher der Phloridzindiabetes, vielleicht auch einige andere toxogene Glykosurien (Koffein?).

3. Die Existenz eines renalen Diabetes als selbständiger Krankheit ist nicht erwiesen (21).

B. Glykosurie, bedingt durch Hyperglykämie.

Wie schon oben bemerkt, wird seit Claude Bernard's (22) grundlegenden Untersuchungen anerkannt, daß Hyperglykämie die eigentliche Ursache des diabetischen Zuckerabflusses aus den Nieren sei. Nur gegenüber einem gewissen Prozentgehalt des Blutes an Zucker sei die Niere dicht. Wo liegt die Grenze? Cl. Bernard überschätzte, mit ungenauen Methoden arbeitend, offenbar den Gehalt des gesunden Blutes, wenn er 2—3 uod sogar 4 ‰ noch als normal anerkennt. Nach den späteren Forschungen (23) von F. W. Pavy, J. Seegen und insbesondere

ließe, würde man den Begriff „renaler Diabetes“ auf eine völlig andere Basis stellen, die gar nichts mehr mit der Frage zu tun hat, ob es einen Diabetes gibt, bei dem die Nieren trotz normalen oder gar subnormalen Blutzuckergehaltes, vermöge stärkerer Durchlässigkeit, Glykose ausscheiden. Aus den Darlegungen Naunyn's entnehmen wir nur die interessante und wichtige klinische Tatsache, daß Schrumpfnierenkranke relativ selten an Diabetes erkranken, während das umgekehrte Verhältnis viel häufiger ist.

B. Naunyn u. a. darf man bei Werten, die 1,5 ‰ übersteigen, sicher schon von Hyperglykämie reden; wahrscheinlich liegt für den Menschen die normale Grenze tiefer; nach Naunyn entspricht die Reduktionskraft des normalen Menschenblutes 0,8—0,9 ‰ Traubenzucker. Nach den oben (S. 2) erwähnten Untersuchungen meines Laboratoriums liegen die Werte sogar noch um eine Kleinigkeit tiefer, und 1 ‰ Traubenzucker kann schon Hyperglykämie bedeuten (conf. S. 8). Im Diabetes des Menschen sind fast ausnahmslos höhere Zahlen gefunden; 3—4 ‰ treffen wir bei Frerichs (24), Pavy, Seegen, Naunyn sehr häufig; die höchsten Werte verzeichnet Naunyn mit 7 ‰ und Lépine (20) mit 10,6 ‰. Ich erwähnte oben (S. 3) zwei Analysen mit 8,5 und 10,1 ‰. Ebenso ist bei Hunden nach Pankreasexstirpation der Blutzucker beträchtlich erhöht, wie sich schon aus den ersten Mitteilungen v. Mering's und Minkowski's (25) über den Punkreasdiabetes ergab, und wie durchgehends, insbesondere von Lépine (26) bestätigt worden ist.

Einige Autoren glauben eine ordnungsmäßige Skala aufstellen zu können, z. B. Pavy, während in anderen Zusammenstellungen (z. B. bei Frerichs und bei Naunyn) arithmetische Proportionen nicht zu erkennen sind. Ich teile hier die Tabelle Pavy's (23) mit:

Zucker in 1000 Teilen Blut	Zucker in 1000 Teilen Harn	
5,76	109,9	
5,54	94,1	
4,97	93,4	
2,79	45,5	
2,62	61,3	
1,85	48,1	
1,54	31,8	
H. Liefmann und R. Stern fanden auf meiner Klinik:		
2,30	> 20	(2 Bestimmungen)
2,41	10—20	(2 „)
1,74	5—10	(3 „)
1,55	Spuren—5	(6 „)
1,32	0	(6 „)
bei Komplikation mit Nephritis (ohne Urämie):		
3,23	> 20	(2 Bestimmungen)
1,44	0	(3 „)

Die folgende Tabelle zeigt den Blutzuckergehalt bei Patienten, die durch strenge Diät aglykosurisch gemacht worden waren oder höchstens noch unmeßbare Spuren Zucker ausschieden; Ordnung nach Dauer der Krankheit (keine Nephritis!)

Dauer des Diabetes:	> 10 Jahre;	Blutzucker 1,89 ‰	(2 Bestimmgn.)
„ „ „ :	4—5 „ ;	„ 1,75 ‰	(2 „
„ „ „ :	1—3 „ ;	„ 1,43 ‰	(2 „
„ „ „ :	< 1 Jahr;	„ 1,09 ‰	(5 „

Es sei nachdrücklich hervorgehoben, daß die Resultate verschiedener Beobachter untereinander nicht ohne weiteres vergleichbar sind. Die quantitative Blutzuckeranalyse ist eine der heikelsten Aufgaben in der klinischen Chemie. Für die Bestimmung selbst ist nur die Knapp'sche oder die gravimetrische Methode zulässig. Diesen Bedingungen ist nicht immer genügt, insbesondere sind gegen Pavy's und gegen Seegen's Bestimmungen Einwände zulässig — von älteren Analysen vollends zu schweigen. Daher dürfen wir die Angabe Seegen's (28) nicht allzu schwer wiegen lassen, daß bei sogenanntem leichten Diabetes öfters gar keine Hyperglykämie vorhanden sei. Wahrscheinlich war sie vorhanden, aber er fand sie nicht. Hätte damals schon die Lehre vom „renalen Diabetes" existiert, so würde Seegen auf Grund seiner vergleichenden Blut- und Harnanalysen jene Fälle ihm haben zuweisen müssen, obwohl der ganze klinische Verlauf sie als gewöhnlichen Diabetes charakterisierte.

Jedenfalls bedürfen wir noch vieler gründlicher weiterer Untersuchungen über die im diabetischen Blute vorkommenden Zuckermengen und über ihre Beziehungen zur Intensität der Glykosurie. Obwohl ich nicht zweifle, daß im Prinzip die Lehre von der Hyperglykämie, als nächsten Ursache der diabetischen Glykosurie, sich als unantastbar ergeben wird, würde ich gar nicht erstaunt sein, wenn häufig — trotz ansehnlicher Glykosurie — sich die Blutzuckerwerte fast gar nicht über die Norm erheben, und wenn insbesondere im einzelnen Falle der Blutzucker eine nahezu konstante, der Harnzucker eine sehr wechselnde Größe erkennen ließe. Die Blutzuckergrenze, bis zu welcher die Nieren zuckerdicht sind, ist wahrscheinlich sehr fein eingestellt. Wenn das die Grenze übersteigende Potential von der Niere sofort abgefangen und entfernt wird, so kann es zu einer recht ansehnlichen Zuckerausscheidung kommen, ohne daß die Hyperglykämie der Analyse überhaupt erkennbar wird [wie bei Lépine (29)]. Ich muß hier an die Harnstoffabscheidung erinnern. Auch der Harnstoffgehalt des Blutes ist äußerst fein eingestellt; jedes Plus wird von gesunden Nieren sofort entführt. Während die feinste Methode im Blute noch keine Harnstoffvermehrung aufdeckt, entnehmen die Nieren schon soviel, um dem Harn einen 2 proz. Harnstoffgehalt zu verleihen. Erst wenn die Nieren überlastet oder krank sind, füllt sich das Reservoir, aus dem der Harnstoff entnommen wird, bis zu einer höheren Marke. Nach den vergleichenden Blut- und Harnanalysen meines Laboratoriums dürfen wir vermuten, daß Glykosurie ohne wesentliche Hyperglykämie im Beginn der diabetischen Krankheit die Regel ist, und aus dem sehr geringen — manchmal gar nicht vorhandenen — Anstieg des Blutzuckers bei alimentärer Glykosurie [W. Schlesinger (30)] dürfen wir das gleiche entnehmen. Schlesinger's Tierversuchen kann ich eine klinische Beobachtung anreihen. Einer meiner Assistenten hatte im Blute unbeeinflußt: 0,8 ‰; nach 100 g Glykose 0,7 ‰, ohne Glykosurie; nach 200 g Glykose 1,0 ‰, mit Glykosurie.

Zunahme der Zuckerdichtigkeit der Nieren.

Ich möchte die Hypothese der Prüfung empfehlen, ob nun im weiteren Verlaufe des Diabetes die Nierenepithelien sich den veränderten Verhältnissen anpassen und — eine Art Schutzvorrichtung — zu größerer Zuckerdichtigkeit gelangen[1]) (auch ohne komplizierende Nephritis!). Die Folge ist dann eine Zuckerstauung im Blute und eine persistierende, dem Analytiker sich offenbarende Hyperglykämie. Bedenken wir die quantitativen Verhältnisse: wenn wir 2 ‰ Zucker im Blut finden, so ist das schon eine ganz respektable Hyperglykämie; auf das Gesamtblut würde sich ein Ueberschuß von 5 bis 6 g Zucker über das normale Niveau berechnen. Davon könnte die Niere, wenn sie ganz normal arbeitet, das Blut in weniger als 1 Stunde leicht befreien. Sie tut es aber nicht. Gewöhnlich nimmt man an, der Blutzucker bleibe hoch, weil einesteils immer neuer Zucker aus den Zuckerquellen in das Blut nachgeschoben wird und anderenteils zu wenig Zucker in den Geweben verbrennt. Das ist sicher richtig, aber trotzdem dürfte es nicht zu einer Zuckerstauung im Blute kommen, wenn die Nieren ihre Kontrolle der Blutmischung in normaler Weise ausführten. Ich nehme daher an, daß zwar eine gewisse Hyperglykämie Vorbedingung der diabetischen Glykosurie ist, daß aber jene hohen Zuckerwerte, die tatsächlich vorkommen, und an die man gewöhnlich denkt, wenn von Hyperglykämie die Rede ist, durch größere Zuckerdichtigkeit der Nieren veranlaßt werden. Vielleicht wirkt u. a. durch eine Art „chemischen Reflexes" der Ausfall des Pankreas auf die Dichtung des Nierenfilters ein; der schnelle Eintritt der Hyperglykämie nach Pankreasexstirpation spricht dafür.

Die Nieren behaupten im Diabetes ihre Zuckerdichtigkeit gegenüber stärkerer Diurese, und zwar auch gegenüber der durch Theobromin, Koffein etc. angeregten Harnflut; wenigstens steigern diese Medikamente bei ödematösen, stark glykosurischen Diabetikern manchmal ausschließlich die Urinmenge und lassen die absolute Zuckermenge ganz unbeeinflußt. Ich habe dafür mehrere klinische Beispiele. Diese Erscheinung spricht gegen Jacobj's Deutung der „Koffeinglykosurie".

C. Ueber die Ursachen der Hyperglykämie.

Wenn wir die Hyperglykämie für die Glykosurie verantwortlich machen, so ist die nächste Frage, was zur Ueberladung des Blutes mit Zucker führt. Ich diskutiere hier nicht, welche Substanzen die Quellen des Blutzuckers darstellen. Ich erinnere nur daran, daß außer dem Nahrungskohlenhydrat sicher auch das Eiweißmolekül und wahrscheinlich auch die Fette in Betracht kommen. Wir werden später hierauf einzugehen haben, soweit es nicht schon in dem physiologischen Teil dieses Werkes geschehen ist. Wir haben uns hier nur mit dem Mechanismus der Hyperglykämie zu beschäftigen.

---

1) Conf. die letzte Gruppierung der Zahlen auf S. 7.

1. Die hepatogene Hyperglykämie.

a) Experimentelles.

Um die klinischen Befunde richtig zu würdigen, ist es notwendig, sich gewisser Tatsachen der experimentellen Forschung zu erinnern. Sämtliche Versuche nehmen ihren Ausgang von der berühmten Piqûre Cl. Bernard's. Der geniale Forscher zeigte, daß nach Einstich an der Spitze des Calamus scriptorius im 4. Ventrikel bei Tieren eine mehrstündige Glykosurie auftritt. Nach Ablauf derselben wird die Leber glykogenfrei angetroffen.

Die Glykosurie bleibt aus, wenn vor der Piqûre die Leber frei oder arm an Glykogen gemacht war. Letzteres ist zu erzielen durch längeres Hungern, Abhetzen der Tiere, Strychninvergiftung, fieberhafte Erkrankung, Unterbindung des Ductus choledochus u. a. Die kaum ernstlich bestrittene und neuerdings von E. Pflüger (31) durch kritische Besprechung des gesamten experimentellen Materials und durch scharfsinnige Deduktionen mit wichtigen Gründen gestützte Deutung der Versuche geht dahin, daß von der gereizten Stelle des Zentralnervensystems aus durch die Bahnen des N. splanchnicus eine zentrifugale Erregung zur Leber hingetragen wird, und daß diese Erregung die Leber zur Ausschüttung ihres Glykogenvorrates veranlaßt. Nach der einen Ansicht soll die Erregung in den Bahnen der Gefäßnerven ablaufen, andere nehmen lieber eine direkte Einwirkung der nervösen Erregung auf die Zellen des Organs an; der Nervenreiz gebe zu einer vermehrten Bildung des diastatischen Fermentes Anlaß; auch hat es nicht an Stimmen gefehlt, die die primäre, vom Nervensystem abhängige Beeinflussung in das Pankreas verlegen. Das ist eine theoretisch interessante, hier aber doch nebensächliche Frage.

Das wichtigste ist die Tatsache der plötzlichen Entleerung der Leber von Glykogen. Das Glykogen verläßt die Zellen als Traubenzucker; es entsteht Hyperglykämie [Bock und F. A. Hoffmann, L. Butte, Levene, Cavazzani Fr. (32)] und weiterhin Glykosurie. Nun wird es verständlich, warum die Piqûre bei glykogenarmen Tieren unwirksam bleibt und ferner, warum die Glykosurie nur beschränkte Zeit dauert, nämlich solange als die Abgabe des bald reichlich, bald spärlich aufgestapelten Glykogens anhält und solange bis der in das Blut geworfene überschüssige Zucker ausgeschieden, verbrannt oder an anderer Stelle als Glykogen deponiert ist. Wir nehmen heute als erwiesen an, daß bei dem in der Leber sich abspielenden Prozeß das diastatische Ferment der Leberzellen in Wirksamkeit tritt. Vielleicht sind auch andere Glykogendepots an der Erzeugung der Hyperglykämie beteiligt. Wenigstens beschreibt B. Luchsinger (33), daß beim Kaninchen auch die Muskeln nach dem Zuckerstich glykogenfrei werden. Nach der oben erwähnten ausgezeichneten kritischen Besprechung, die E. Pflüger (31) der Frage zuteil werden läßt, ist dies aber zweifelhaft, und nur das Leberglykogen ist mit Sicherheit als die Quelle der Zuckerstich-Glykosurie dargetan.

Nach Cl. Bernard hat sich die Forschung eifrig diesem Thema zugewandt, und es ist mit der Zeit eine große Anzahl Eingriffe und Einflüsse bekannt geworden, die bei Mensch und Tier vorübergehende Glykosurie bewirken, welche man auf Ausschüttung des Glykogens zurückführen muß. Ich erwähne folgende: Zerstörung des oberen und unteren sympathischen Halsganglions, des ersten Brustganglions, der Bauchganglien, anderer sympathischer Nerven; Reizung des zentralen Vagusstumpfes, schmerzhafte Erregung peripherer Nerven, psychische Erschütterungen; Verletzung mancher Stellen des Großhirns, Mittelhirns, Kleinhirns. Es scheint überhaupt möglich, von jeder Stelle aus, wo ein starker, plötzlicher, lähmender oder erregender Eingriff auf das Nervensystem erfolgt, im Tierexperiment Glykosurie auszulösen, wobei die Erregung vielleicht stets die von Cl. Bernard bezeichnete Stelle des verlängerten Marks passiert. Doch ist auf den positiven Ausfall des Experimentes nie so sicherer Verlaß wie bei der typischen Piqûre (34).

Nächst den grob mechanischen Läsionen der Nerven sind im Tierexperiment gewisse Gifte als Glykosurie-erzeugend zu nennen: CO, CS_2, Kurare, Morphin, Strychnin, Nitrobenzol, Amylnitrit, Uransalze, Quecksilbersalze, Salzsäure, Schwefelsäure, verschiedene Narkotika, Theobromin- und Koffeinpräparate u. a. Die Zahl wird von Jahr zu Jahr größer.

Immer, wo unter solchen und ähnlichen Verhältnissen transitorische Glykosurie auftrat, durfte reichliche Füllung der Leber mit Glykogen angenommen werden; bei schlecht genährten, glykogenarmen Individuen blieb sie aus[1]). Die Glykosurie dauerte gewöhnlich nur Stunden; nur in vereinzelten Fällen zog sie sich über Tage hin.

Obwohl es nicht zweifelhaft ist, daß ein großer Teil der genannten Schädlichkeiten im Grunde ebenso wirken wie die Piqûre, d. h. daß sie entweder durch Vermittelung des Nervensystems oder durch direkte Beeinflussung der Leber eine Verdrängung vorgebildeten Glykogens aus seinen Lagerstätten veranlassen, ist doch die größte Vorsicht geboten, ehe man diese Glykosurien wirklich als „hepatogene“ (nach Art der Zuckerstich-Glykosurie) anerkennt. Insbesondere regt sich bei den toxogenen Glykosurien der Verdacht, daß der eigentliche Angriffspunkt des Giftes nicht das Nervensystem und nicht die Leber, sondern das Pankreas sei.

b) Klinisches.

Wahrscheinlich hat ein Teil der oben genannten Tierexperimente auch Beziehung zu gewissen Glykosurien, die man in der menschlichen Pathologie beobachtet. Wir haben vor allem an die transitorischen Glykosurien nach Commotio cerebri, Gehirnverletzung, Apoplexien, an die Glykosurien nach schmerzhaften Koliken (besonders Gallensteinkolik), an die nicht seltenen toxischen transitorischen Glykosurien zu denken (Morphium, Blausäure, Mineralsäuren, Amylnitrit, Kohlenoxyd, Phosphor,

1) Eine Ausnahme scheint die CO-Glykosurie zu machen [W. Straub, Rosenstein (35)], ebenso die Aetherglykosurie (A. Seelig).

Chloralamid, Chloroform, Nitrobenzol, Anilin etc.). Ein Teil derselben kann freilich auch durch Verminderung der Oxydationskraft der Gewebe und daraus sich ergebenden Minderverbrauch von Zucker erklärt werden (z. B. Glykosurie nach Blausäure-, Kohlenoxyd-, Phosphorvergiftung). Doch bleibt ein ansehnlicher Teil von Beobachtungen übrig, in denen der Hinweis auf die Versuche Cl. Bernard's und seiner Nachfolger die natürlichste und zwangloseste Erklärung an die Hand gibt. [Klinische Literatur bei Frerichs, Naunyn, v. Noorden, Pflüger (36)]. Man hat oft eingewendet, Leute, die auf solcherlei Anlässe hin eine — wenn auch nur vorübergehende — Glykosurie bekämen, seien verkappte Diabetiker und die besondere Schädlichkeit wirke nur gleichsam als Agent provocateur, und später entwickle sich die schon schlummernde Krankheit in gewöhnlicher Weise. Dies trifft sicher häufig zu, ändert aber nichts an der generellen Beurteilung des Vorkommnisses; es lehrt nur, daß der gesunde Mensch wenig zur hepatogenen Glykosurie neigt und daß besondere Umstände hinzukommen müssen, um ähnliche Erscheinungen hervorzurufen, wie man sie im Tierexperiment (besonders bei Kaninchen) häufig beobachtet.

Ich habe daher in meinen klinischen Schriften mehrfach gewarnt, transitorische neurogene oder psychogene Glykosurie als etwas Gleichgültiges hinzunehmen [v. Noorden (37)]. Der Verdacht, daß sie nur das erste Symptom eines keimenden echten Diabetes seien, liegt immer am nächsten. Immerhin sind auch einzelne sichere Beobachtungen zur Hand, wo transitorische Glykosurie durch starke Erregungen, auch ohne diabetische Prädisposition, zustande kam [v. Noorden (37a)].

Auch bei den transitorischen Glykosurien des Menschen — neurotraumatischen und insbesondere toxischen Ursprungs — müssen wir bedenken, ob nicht ein Teil derselben auf vorübergehende Störungen der Pankreasfunktionen zurückzuführen ist. Dies zu entscheiden, ist der Zukunft vorbehalten. Andererseits ist die Frage berechtigt, ob nicht manche Fälle von chronischer Glykosurie, die wir klinisch als offenkundigen Diabetes mellitus bezeichnen müssen, ausschließlich in das Gebiet der neuro-hepatogenen Glykosurie gehören — derart, daß eine ähnliche Ursache, wie sie im akuten Experiment notorisch Zertrümmerung des Leber-Glykogens und Hyperglykämie veranlaßt, zu periodisch wiederkehrenden oder ununterbrochenen Erregungen des Cl. Bernardschen Zentrums und weiterhin der Leber führt. Dies würde in C. Eckhard's (38) Versuchen eine bemerkenswerte experimentelle Analogie finden: nach Durchschneidung eines N. vagus zog Reizung des zentripetalen Stumpfes Glykosurie nach sich, die bald wieder verschwand, aber — solange das Tier am Leben war — immer aufs neue hervorgerufen werden konnte, wenn man den N. vagus wieder reizte. Obwohl viele Kliniker geneigt sind, einen derartigen neuro-hepatogenen echten Diabetes anzuerkennen, kann ich mich dem doch nicht anschließen. Man muß entweder, wie es E. Pflüger (38a) aus theoretischen Gründen tut, jeden Diabetes für einen neurogenen erklären — oder keinen. Wer dem neurogenen Diabetes eine

Sonderstellung in der Pathologie einräumen will, müßte vor allem den Nachweis führen, daß er sich in wesentlichen Punkten von dem gewöhnlichen Diabetes unterscheidet. Diesen Versuch hat vor längerer Zeit I. A. Hoffmann (39) gemacht; aber er ist gründlich gescheitert und hat nur noch eine historische Bedeutung. Es gibt in der Klinik des Diabetes gewiß gewaltige Unterschiede des Krankheitsbildes; es gibt gutartige und bösartige, chronische und akute Fälle — ähnlich wie bei der Lungentuberkulose; aber die Unterschiede sind nur quantitativer und nicht qualitativer Natur. Der Verlauf wird durch die Besonderheiten der allgemeinen Konstitution, durch komplizierende Krankheiten und nicht zum wenigsten durch das Hineinspielen nervöser Faktoren erheblich beeinflußt — im Beginn der Krankheit und in leichteren Fällen deutlicher als später und als in schweren Fällen. Doch alles dies genügt nicht, um in den verschiedenen klinischen Bildern verschiedene Krankheiten erkennen oder auch nur vermuten zu lassen[1]).

Ich meine, man hat mit Bestimmtheit anzuerkennen, daß in der menschlichen Pathologie neuro-hepatogene akute Glykosurien vorkommen — sowohl beim Nicht-Diabetiker wie beim Diabetiker (cf. Anm.); gegenüber der Lehre vom neuro-hepatogenen chronischen Diabetes mellitus ist aber die größte Skepsis am Platze.

2. Pathologische alimentäre Glykosurie.

Wir sprechen von alimentärer Glykosurie, wenn bei Nichtdiabetikern durch Häufung der Nahrungskohlenhydrate Zuckerausscheidung erzielt

---

1) Sehr viele Aerzte sind mit der Diagnose „neurogener Diabetes“ ungemein schnell bei der Hand, teils weil sie meinen ihre Patienten beruhigen zu können, wenn sie den Diabetes als „neurogen“, im Gegensatz zum „konstitutionellen“ bezeichnen, teils weil sie sich selbst durch gewisse Feststellungen täuschen lassen, die man, beiläufig bemerkt, fast in jedem Falle von Diabetes machen kann, wenn man ihm eine genügend eindringliche und langdauernde Beobachtung widmet. In den frühen Stadien des Diabetes — ich möchte sogar sagen, immer so lange es sich noch um eine leichte Form der Glykosurie (im Sinne J. Seegen's und M. Traube's) handelt — sind neben der Diät psychische Erregungen und Depressionen, körperliche und geistige Anstrengungen, Verletzungen, Krankheiten der verschiedensten Art von deutlichem Einfluß auf die Glykosurie. Bei Neurasthenikern ist dies besonders stark der Fall. Maßnahmen, die zu allgemeiner Kräftigung, zur Erholung, zur Besserung der Neurasthenie führen, bringen fast immer auch ein Nachlassen der Glykosurie mit sich. Wer solches beobachtet, ist nur gar zu geneigt, die Diagnose „neurogener Diabetes“ anzuwenden, während es sich um einen gewöhnlichen Diabetes handelt, zu dessen alimentärer Komponente sich eine neurogene (oder vielleicht besser neuro-hepatogene) Glykosurie hinzuaddiert.

In späteren Stadien des Diabetes sind diese Schwankungen der Glykosurie sehr viel seltener oder wenigstens viel schwerer nachzuweisen. Die Abhängigkeit der Glykosurie von der Ernährung beherrscht das ganze Krankheitsbild [v. Noorden (37)], die neurogene Komponente tritt zurück.

Wie oft sah ich Fälle von ursprünglich angeblich offenkundigem „neurogenen“ Diabetes nach Jahr und Tag in die schwersten Formen übergehen!

wird. Wo die Grenze liegt, jenseits welcher auch der Gesunde die Häufung der Kohlenhydrate mit Glykosurie beantwortet, ist im physiologischen Teil dieses Werkes besprochen (Bd. I, 168). Ueber den Zuckergehalt des Blutes bei der physiologischen alimentären Glykosurie des Menschen vergl. S. 8.

Hier interessiert uns nur die pathologische Steigerung der Erscheinung. Man gibt, wenn man auf pathologische alimentäre Melliturie prüfen will, in der Regel 100 g Rohrzucker oder Traubenzucker, unter Umständen auch Fruchtzucker, in einmaliger Dosis — entweder morgens nüchtern oder 2 Stunden nach dem ersten Frühstück. Der Harn gesunder Menschen bleibt dabei stets zuckerfrei.

Wenn man nun in gewissen Krankheiten (cf. unten) darnach Glykosurie beobachtet [Herabsetzung der Assimilationsgrenze, F. Hofmeister (40)], so wird das in der Regel auf eine „Insuffizienz der Leber" bezogen.[1]) Man nimmt an, daß sie nicht imstande sei, des mächtigen, im Pfortaderblut andrängenden Zuckerstroms Herr zu werden, d. h. ihn völlig zu Glykogen zu polymerisieren und zu fixieren. Die Erklärung ist einleuchtend und kaum zu bestreiten. Fraglich ist aber, worauf die Insuffizienz der Leber beruht. Ueberladung des Glykogenreservoirs, auf die wir die alimentäre Glykosurie der Gesunden beziehen, kann nicht die Ursache sein. Es handelt sich ja meist um kranke Menschen, deren vorausgehende Ernährung nichts weniger als überreichlich war, so daß gar kein Grund für strotzende Ueberfüllung der Glykogendepots vorliegt. Ebenso wenig ist an Verminderung des Zuckerverbrauchs zu denken; bei keiner der in Betracht kommenden Krankheiten sind die Oxydationen und der Energieumsatz vermindert, vielmehr sind bei einigen der zu alimentärer Glykosurie disponierenden Krankheiten (z. B. Morbus Basedowii, hohe Fieber) erhebliche Steigerungen der Oxydationen und insbesondere auch des Kohlenhydratverbrauchs festgestellt.

Entweder können die Leberzellen den zuströmenden Zucker nicht mit der normalen Geschwindigkeit und Kraft polymerisieren oder das eben gebildete Glykogen wird zu schnell sacharifiziert (Steigerung des diastatischen Prozesses). Dies letztere würde bedeuten, daß die auto-

1) Manche Autoren geben, wenn sie auf pathologische alimentäre Glykosurie, besonders zur Feststellung einer „Insuffisance hépatique" (cf. unten) prüfen wollen, Rohrzucker statt Traubenzucker. Dies ist falsch. Die Dinge liegen bei den beiden Zuckerarten verschieden. Von dem Rohrzucker wird alles, was nicht im Darm in Monosaccharide gespalten wurde, und was unverändert das Blut erreicht, im Urin ausgeschieden; denn weder die Leber noch ein anderes Organ hat die Fähigkeit, Rohrzucker (und beiläufig auch Milchzucker) zu spalten oder zu assimilieren. Sein Auftreten im Urin ist daher nicht ein Beweis für Glykogenüberhäufung der Leber oder für „insuffisance hépatique", sondern dafür, daß das rohrzuckerspaltende Ferment im Darm seine Schuldigkeit nicht getan. Die Leber ist nur dann an die Melliturie beteiligt, wenn neben dem Rohrzucker auch Glykose im Harn erscheint. Dies quantitativ abzuschätzen ist immerhin zu umständlich, um die Rohrzuckerprobe für klinische Zwecke zu empfehlen.

matische Regulation, die zwischen Zuckerverbrauch und Zuckerbildung besteht, nicht mehr so scharf wie normal, eingestellt ist. Physiologischerweise steht der diastatische Prozeß ausschließlich in dienender Abhängigkeit von dem Zuckerverbrauch; hier würde er auch durch das Zuckerangebot mitbeherrscht werden.

Soweit etwa läßt sich die Theorie der pathologischen alimentären Glykosurie spinnen, ohne das Gebiet der Hypothese zu betreten. Sobald wir aber weiter forschen, welche Umstände die Stapelung des Glykogens oder seinen diastatischen Zerfall krankhaft beeinflussen, wird der Boden viel unsicherer.

Die Ursache in krankhafter Veränderung der Leberzellen selbst zu suchen („Insuffisance hépatique" im engeren Sinne des Wortes), war man lange bemüht. Doch sprechen die überwiegend negativen Ausschläge, die man erzielt, wenn bei Leberkranken mittels Traubenzucker oder Rohrzucker auf alimentäre Glykosurie geprüft wird, mit Entschiedenheit dagegen. Nur für eine Form der alimentären Zuckerausscheidung darf mit einiger Sicherheit die Leberzelle selbst verantwortlich gemacht werden: das ist die alimentäre Lävulosurie. Ich kann zwar auf Grund eigener Erfahrung nicht zugeben, daß sie eine so regelmäßige Begleiterscheinung der Erkrankungen des Leberparenchyms ist, wie manche Autoren aussagen, aber es ist doch höchst auffallend,

1. wie häufig und wie stark sie bei Leberkranken auftritt,
2. daß man sie bei diesen Kranken sehr häufig findet, auch wenn die Proben mit Glykose und Sacharose negativ ausfallen,
3. daß bei keiner anderen Krankheit, insbesondere auch nicht beim Diabetes mellitus, sich die Zuckerausscheidung nach Lävulose (Lävulosurie) gegenüber der nach Traubenzucker und Rohrzucker so in den Vordergrund schiebt, wie gerade bei Leberkranken.

Man findet die alimentäre Lävulosurie übrigens manchmal auch bei hoch febrilen Erkrankungen (besonders Pneumonie) und bei vorgeschrittenen Kompensationsstörungen des Herzens; die Ausnahme bestätigt die Regel; denn gerade bei diesen Krankheiten kommt es oft und leicht zu krankhafter Mitbeteiligung der Leber (trübe Schwellung, Induratio cyanotica). Andererseits ist nachgewiesen, daß die von außen auf die Glykogenbildung in der Leber einwirkenden Faktoren (Ausfall der Pankreasfunktion) gerade den Polymerisationsprozeß der Lävulose am allerwenigsten hindern. Dies alles gibt die Berechtigung, mit H. Strauß (41) die Ursache für die alimentäre Lävulosurie der Leberkranken in einem pathologischen Zustand der Leberzellen selbst zu suchen („Insuffisance hépatique" der Franzosen). Vergl. Band I, 769.

Bei den übrigen Formen der pathologischen alimentären Zuckerausscheidung muß man eine Beeinflussung der Leber von außen her annehmen. Es liegt nahe, an das Hineinspielen nervöser Faktoren zu denken und sich dabei der experimentellen Forschungen über die neuro-hepatogene Glykosurie zu erinnern (cf. S. 10) — um so mehr, als die klinische Erfahrung das häufige Vorkommen der alimentären Glykosurie bei gewissen

Erkrankungen des Nervensystems festgelegt hat; es handelte sich teils um organische Krankheiten (progressive Paralyse, multiple Sklerose, Hirntumoren, multiple Neuritis), teils um funktionelle Störungen (traumatische Neurosen, Manie, Melancholie, hysterisches Irresein, Commotio cerebri u. a.). Man müßte annehmen, daß unter dem Einfluß des erkrankten Nervensystems die diastatischen Prozesse fortdauernd zu größerer Lebhaftigkeit angefacht sind und bei starkem Andrang von Kohlenhydrat die Lebervene mit Zucker überschwemmen. Unsere heutigen Kenntnisse gestatten aber nicht, die Richtigkeit dieser Annahme zu beweisen oder zu widerlegen.

Bei anderen Formen der pathologischen alimentären Glykosurie ist die Mitwirkung zentrifugaler nervöser Erregungen viel unwahrscheinlicher. Ich habe vor allem schwere fieberhafte Prozesse, akuten und chronischen Alkoholismus und die Basedowsche Krankheit im Auge. Dies sind Krankheiten, bei denen die alimentäre Glykosurie zwar nicht regelmäßig, aber doch viel häufiger und mit viel größerer Intensität auftritt als in allen anderen Krankheiten. Obwohl es sich nur um transitorische Glykosurien handelt, zögere ich nicht, in ihnen eine Analogie zu der echten diabetischen Glykosurie zu erblicken, d. h. ihre letzte Ursache in krankhaften Veränderungen des Pankreas zu suchen. Mit der anatomischen Durchforschung des Pankreas kommen wir bekanntlich, bezüglich des Diabetes mellitus, noch nicht sehr weit (cf. unten); dennoch wird es, in Fortführung der darauf hinzielenden Studien von E. Wille (41a), sich der Mühe lohnen, in allen Fällen, wo man intra vitam erhebliche alimentäre Glykosurie beobachtete, post mortem das Pankreas recht genau zu untersuchen. Daß schwere fieberhafte Prozesse das Parenchym der Bauchspeicheldrüse schädigen können, ist selbstverständlich. Auch für akute und chronische Vergiftungen muß man mit dieser Möglichkeit rechnen, worauf schon mehrfach hingewiesen wurde (cf. S. 11). Was den Morbus Basedowii angeht, so sind ja Wechselbeziehungen zwischen den Funktionen der Schilddrüse und des Pankreas mindestens wahrscheinlich, wenn man auch nicht mit solcher Sicherheit davon sprechen sollte, wie es A. Lorand (42) tut. Die Summe der Krankheiten, wo man die Mitwirkung des Pankreas bei pathologischen alimentären Glykosurien erwägen muß, ist damit keineswegs erschöpft; es ist z. B. beschrieben [M. Klippel und E. Lefas, F. Steinhaus (43)], allerdings nicht durchgehend bestätigt [F. Bleichröder (44)], daß Störungen des Pfortaderkreislaufes sekundäre Veränderungen des Pankreas nach sich ziehen können, und ebenso weisen G. Hoppe-Seyler u. G. Herxheimer (45) auf die Bedeutung der Arteriosklerose für Degenerationen im Pankreas hin. Von allen diesen Fragen ist ein großer Teil dem tierexperimentellen Studium zugänglich. Das positive Material ist noch zu dürftig, um eine weitergehende Diskussion des Gegenstandes zu rechtfertigen. Es ist aber doch wohl mehr als Zufall, wenn gerade bei hohen Fiebern, bei schwerem Alkoholismus und bei Morbus Basedowii die höchsten Werte für alimentäre Glykosurie gefunden werden und wenn gerade bei diesen Krank-

heiten sich die Grenze zwischen alimentärer Glykosurie e sacharo und alimentärer Glykosurie ex amylo gelegentlich verwischt. Nachdem ich sogleich bei der ersten Entdeckung der febrilen alimentären Glykosurie sehr hohe Zuckerausscheidungen gefunden [cf. die Arbeit von H. Poll (46)], verfolgte mein früherer Assistent J. Strauß (47) die Frage weiter und fand bei einigen Potatoren und bei einigen Kranken mit Influenza bzw. Pneumonie, daß außer der Glykosuria e sacharo auch eine Glykosurie durch Häufung von Stärkemehl erweckt werden konnte. Zum ersten Male hatte man bei Personen, die im klinischen Sinne zweifellos Nichtdiabetiker und nur mit zeitlicher Disposition für Glykosurie behaftet waren, Glykosuria ex amylo hervorgerufen, welche man seit alters für das typische Merkmal des echten Diabetes hielt [cf. die Besprechung dieser Frage bei B. Naunyn (8) und bei J. Strauß (47)]. Im Lichte der obigen Betrachtung hätten wir zu sagen: es handelte sich auch wirklich um einen akuten, vorübergehenden, leichten Pankreasdiabetes infektiösen bzw. toxischen Ursprungs. Ich habe übrigens später noch öfters Glykosurien ex amylo bei Kranken mit Influenzapneumonie gesehen, die weder vorher noch nachher geringste Zeichen von Diabetes mellitus darboten. Die gleiche Erfahrung machte ich bei einer Patientin mit Morbus Basedowii[1]).

D. Die diabetische Hyperglykämie und Glykosurie.

1. Glykogenwert der diabetischen Organe.

Wenn wir zur Erklärung der diabetischen Hyperglykämie und Glykosurie den Blick auf den Kohlenhydratstoffwechsel des Zuckerkranken richten, so tritt uns als eine der fundamentalsten Erscheinungen die Glykogenarmut der Organe entgegen (von R. Lépine als „Azomyelie“, von B. Naunyn als „Dyszooamylie“ bezeichnet). Die Leichenbefunde über den Glykogengehalt der Leber lauten nicht einheitlich [Frerichs, Külz, v. Mering, Sandmeyer (48)]; doch steht fest, daß öfters auch

1) Ich möchte diesen Fall hier mitteilen, da ich nicht weiß, ob ich anderswo dazu Gelegenheit habe, und weil er mir doch prinzipiell äußerst wichtig erscheint. Die Dame, damals 25 Jahre alt und unverheiratet, erkrankte im Frühjahr 1898 mit typischen Erscheinungen des Morbus Basedowii, die sich zwar schnell entwickelten, aber keinen hohen Grad erreichten (deutlicher Exophthalmus, Struma, 100—110 Pulse, Zittern, starke Schweißsekretion, Abmagerung, Neigung zu Durchfällen). Im Juni 1898 ließ ich an 6 auf einander folgenden Tagen, 8 Uhr morgens nüchtern, abwechselnd je 100 g Traubenzucker oder 200 g Brot (gemischt Weizenbrot und Roggenbrot) nehmen, jedesmal mit $^3/_{10}$ Liter Tee. An den 3 Glykosetagen wurden ausgeschieden: 6,7 — 8,2 — 5,8 g Traubenzucker. An den 3 Brottagen wurden ausgeschieden: 4,2 — 5,1 — 3,8 g Traubenzucker. Die Zuckerausscheidung war jedesmal bis mittags 12 Uhr völlig beendet. — Die Basedowsche Krankheit heilte innerhalb $^3/_4$ Jahren. Die Dame ist inzwischen verheiratet und Mutter mehrerer Kinder. Zu wiederholten Malen, zuletzt im August 1904, wurde versucht, ob bei großen und größten Gaben von Brot, Mehlspeisen, Zucker Glykosurie noch zu erwecken sei. Es ist niemals wieder Zucker aufgetreten.

äußerste Glykogenarmut der Leber angetroffen wurde, wenn das Blut noch im Augenblicke des Todes stark zuckerhaltig war und die Leber demgemäß bei normaler Funktion Gelegenheit gehabt hätte, sich stark mit Glykogen zu beladen [Naunyn (49)]. Frerichs machte ein kühnes Experiment: er ließ durch P. Ehrlich intra vitam die Leber bei einem Gesunden und bei zwei Diabetikern mittels feinen Trokars punktieren (50). Man fand einmal gar kein, das andere Mal sehr viel weniger Glykogen in dem aspirierten Leberbrei, als bei dem Gesunden nach gleicher amylazeenreicher Nahrung. Da gegen die Sektionsbefunde Einwände möglich sind, die Naunyn allerdings wesentlich abzuschwächen vermochte, hält man sich besser an die Erfahrungen beim experimentellen Pankreasdiabetes, die man hier unbedenklich als Beweisstücke heranziehen darf. Schon in ihrer ersten Arbeit berichten v. Mering und O. Minkowski (25) über die außerordentliche Glykogenarmut der Leber bei Pankreasdiabetes[1]. Dies ist später durchaus bestätigt worden, nicht nur für die Leber, sondern auch für die Muskeln [E. Hédon, O. Minkowski, W. Sandmeyer, W. Kausch, M. Almagia und G. Embden (51)]. Es war nach Minkowski ohne wesentlichen Belang, ob man die Tiere hatte hungern lassen oder ihnen vor der Schlachtung reichlich Amylazeen oder Traubenzucker einverleibt hatte. Das Blut war immer zuckerreich, die Leber immer glykogenarm. Falls nach Maßgabe der Sektionsbefunde beim Menschen nicht immer das gleiche gefunden war und wird, so muß man bedenken, daß beim Menschen — auch wenn sie im Koma sterben — nicht immer ein sogen. „totaler Diabetes“ vorliegt, d. h. die pathologischen Prozesse, welche den Diabetes auslösen, sind nicht immer so stark entwickelt, und die Funktionen, welche die Glykogenablagerung begünstigen, sind nicht immer so vollkommen vernichtet wie bei Hunden nach Pankreasexstirpation. Wer, wie neuerdings E. Pflüger (52), den positiven Glykogenbefund in den Lebern und Muskeln von Diabetesleichen für wichtiger als die negativen Befunde erklärt, müßte jedenfalls den Beweis liefern, daß es sich in den betreffenden Fällen um einen sogen. totalen Diabetes (analog dem Diabetes nach vollständiger Pankreasexstirpation) gehandelt habe, und daß die Patienten wirklich an den zum höchsten Grade entwickelten spezifischen Stoffwechselstörungen und nicht etwa an Komplikationen gestorben sind (conf. unten Fall P. und K.). Unvollständige Pankreasexstirpation macht die Leber nicht völlig glykogenfrei; dies geht aus den Angaben de Dominicis (53) hervor.

1) Pflüger führte jüngst Analysen bei einem durch totalen Pankreasdiabetes getöteten Hunde aus. Die 293 g schwere, 4,77 % des Körpergewichts beanspruchende, also ansehnlich große Leber enthielt 0,0259 g Glykogen. Pflüger sagt: Diese Tatsache beweist, daß die Leber selbst beim schwersten Diabetes bis zum Tode Glykogen zu bilden fortfährt. Dagegen läßt sich ja wohl nichts sagen, aber Andere werden lieber mit mir als das wesentlichere Ergebnis der Analysen entnehmen, daß die wichtige Funktion der Glykogenbildung bis auf ein Minimum reduziert war (50a). Von einem anderen Hund, der an totalem Pankreasdiabetes starb, sagt Pflüger: Der Glykogengehalt der Leber war gleich Null. (Pflüger's Arch. **106**. 187. 1905.)

In meinem Laboratorium wurden mittels einwandsfreier Methoden an Diabetesleichen folgende Werte gefunden:

1. Pat. R. erhielt ca. 48 Stunden vor dem Tode 50 g Lävulose, von da an keine Kohlenhydrate mehr. In der Leber 0,06 % Zucker aus Glykogen, Körpermuskulatur Spuren, Zwerchfell 0,7 %, das Herz ca. 0,4 %, die Niere 0,1 %.

2. Pat. J. fiel aus vollem Wohlbefinden in Koma und starb innerhalb weniger Stunden. Sektion 2 Stunden p. m. Der Magen enthielt noch reichlich Nahrung. In der Leber 0 Glykogen, Muskeln 0,1 %, Herz 0,1 %, Nieren 0,1 %.

3. Pat. P., mittelschwerer Diabetes, geringe Azidosis, chronische, langsam fortschreitende, trockene Zehengangrän; reichliche Nahrungsaufnahme mit ca. 50—60 g Kohlenhydrat am Tage. Plötzlicher Tod durch Lungenembolie. — In der Leber 1,8 % Zucker aus Glykogen; Muskeln 0,4 %; Herz 0,7 %; das Zwerchfell 0,4 %; die Nieren 0 Glykogen.

4. Pat. K., Diabetes mittleren Grades, kompliziert mit Pyämie und schwerer Nephritis. Tod im urämischen Anfalle. In der Leber 0,3 % Zucker aus Glykogen; Musc. psoas Spuren; Musc. pector 0,03 %; das Zwerchfell 0,03 %; das Herz 0,3 %.

5—6. Patienten We., Schl., schwerer Diabetes, Tod im Coma diabeticum. Beide Patientinnen erhielten innerhalb der letzten 24 Stunden vor dem Tode reichlich Lävulose:

	Leber	Muskeln	Herz	Zwerchfell
We. . .	2,5 %	0	—	—
Schl. . .	2,5 %	Spuren	Spuren	Spuren.

Wir fanden also erhebliche Mengen von Glykogen nur da, wo entweder der Tod nicht durch den Diabetes erfolgte, oder wo kurz vor dem Tode Lävulose verabfolgt war; in diesem Falle enthielt nur die Leber wesentliche Glykogenmengen. Die gleiche Glykogenverteilung findet man, wenn Tiere zunächst durch Strychnin glykogenfrei gemacht und dann mit Kohlenhydraten gefüttert worden sind.

Im Gegensatz zur Leere der eigentlichen physiologischen Glykogendepots reichern sich andere Zellen im Diabetes gerne mit Glykogen an: Nierenepithelien [Ehrlich, J. Straus, Ebstein, P. Ferraro, Marthen, (54)], Eiterkörperchen [W. Kühne, P. Ehrlich (55)], vielleicht auch die Leukozyten des strömenden Blutes [Gabritschewsky, Minkowski — Kritik dieser Befunde bei A. Hirschberg (56)]. Unter diesen Eigentümlichkeiten scheint die Glykogenanreicherung in den Epithelien der Henleschen Schleife die konstanteste zu sein. C. Weigert vermißte sie bei den zahlreichen Sektionen von Diabetikern, die er bei uns im städtischen Krankenhause ausführte, niemals. Wahrscheinlich steht mit diesem anatomischen Befunde im Zusammenhang, daß man gelegentlich im diabetischen Harn Spuren von Glykogen nachweisen konnte [W. Leube (57)]. Offenbar mästen sich die betreffenden Zellarten (Nierenepithelien, Eiterkörperchen, Leukozyten) unter dem Einfluß

des starken Zuckerangebotes (Hyperglykämie!) etwas reichlicher mit Glykogen als normal. Es bedarf noch der biologischen Aufklärung, warum gewisse Zellen diese Fähigkeit behalten und sogar in gesteigertem Maße ausüben, während die typischen Glykogenlager sie verlieren. Von großem Belang für den Kohlenhydrathaushalt können die geschilderten spärlichen Ablagerungen aber nicht werden.

2. Mangelhafter Verbrauch von Zucker.

Fragen wir uns, ob die Insuffizienz der Glykogenlager ein zureichender Grund für die wesentlichen diabetischen Störungen ist, so können wir dies zunächst nur bedingt bejahen. Sie erklärt die Ueberflutung des Blutes mit Zucker, der aus dem Darmkanal kommt oder beim Abbau des Eiweißmoleküls, vielleicht auch des Fettes und anderer Stoffe neugebildet wird. Die Gewebe verbrennen bekanntlich einem Nahrungsüberschuß zu Liebe nicht mehr Stoff, als den von ihnen verlangten Leistungen entspricht; was von Zucker zur Gewebearbeit oder zur Fettbildung gerade nicht verbraucht wird, bleibt — wenn die Glykogendepots versagen — im Blute und in den Säften und wird von den Nieren abgefangen. Alle Erscheinungen, die den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die diabetische Glykosurie betreffen (cf. unten), würden sich ganz befriedigend erklären, u. a. auch die außerordentliche Verschiedenheit dieses Einflusses in verschiedenen Fällen und in verschiedenen Stadien der Krankheit; wir haben es ja nach Maßgabe der oben erwähnten Versuche nicht immer mit völliger Aufhebung, sondern oft nur mit einer Beschränkung der Glykogenbildung und -Speicherung zu tun. Eine Schwierigkeit ergibt sich aber sofort: wenn nur die Einengung oder der Ausfall der Glykogenstapelplätze Ursache für die Glykosurie wäre, so müßte dieselbe in auffallendster Weise durch die Arbeit der oxydierenden Zellen, insbesondere der Muskeln, beeinflußt werden. Die Muskeln, deren Kraftquelle beim Gesunden wesentlich Kohlenhydrat ist, würden bei der Arbeit einen großen Teil des zirkulierenden Zuckers beanspruchen und den Nieren vorenthalten. Nun ist es ja eine jedem Arzte geläufige Tatsache, daß Diabetiker, wenn man ihnen tüchtige Muskelarbeit zumutet und sie zu diesem Zweck ins Gebirge schickt, an Toleranz für Kohlenhydrate gewinnen. Therapeutisch ist das von großem Belang; die günstige Wirkung tritt aber erst allmählich ein und dürfte mit dem Zuwachs an Muskulatur (Arbeitshypertrophie) und mit sonstigen günstigen Einflüssen zusammenhängen, die sich aus dem reichlichen Aufenthalt im Freien etc. für den Patienten ergeben. Daß tatsächlich beim einzelnen Arbeitsakt auch mehr Zucker in den Muskeln verbrannt wird und daß weniger Zucker im Urin erscheint, soll durchaus nicht geleugnet werden, insbesondere nicht für leichte Formen der Krankheit, deren Muskeln ja auch nicht ganz frei von Glykogen sind. Aber dieser Einfluß ist, sobald es sich um einen einigermaßen schweren Diabetes handelt, auffallend gering. Entsprechende Versuche habe ich oft gemacht, teils mit Arbeit am Ergostaten, teils mit Bergbesteigungen; es wurde darauf

geachtet, daß in den Vergleichsperioden die Nahrung auf das peinlichste mit derjenigen anderer Ruhetage übereinstimmte — sowohl in Bezug auf Quantität und Qualität, wie in Bezug auf Verteilung der Kost. Obwohl nun in den Arbeitsperioden der Kalorienumsatz — für den Gesunden könnte man fast fehlerfrei auch sagen der Zuckerumsatz in den Muskeln — den Ruhewert um ein vielfaches überstieg, sank bei vielen Diabetikern die Glykosurie gar nicht oder fast gar nicht. Ich werde dafür in einem späteren Abschnitte dieses Kapitels einige Beispiele anführen. Es wurden von mir auch Fälle mitgeteilt, wo Muskelarbeit sogar die Glykosurie in die Höhe trieb (58).

Diesen Beobachtungen ist ein sehr großer Wert für die Theorie beizulegen; sie lehren uns, daß der im Blute im Ueberfluß kreisende Zucker den zersetzenden Zellen nicht oder nur recht schwer zugänglich ist.

Das gleiche ergibt sich aus den wichtigen Studien über den Gaswechsel der Zuckerkranken. Wenn man einen gesunden Menschen mit Kohlenhydrat füttert, so steigt alsbald der resp. Quotient und nähert sich der Größe 1 (cf. Kapitel: Physiologie des Stoffwechsels S. 216). Nicht so beim Diabetiker. Schon im nüchternen Zustande hat ein solcher Kranker auffallend niedrige respiratorische Quotienten, beweisend, daß die Verbrennung der Kohlenhydrate stark herabgesetzt ist; bei Darreichung von Amylazeen oder Traubenzucker steigt der Quotient nicht oder nur sehr wenig, im Gegensatz zum Gesunden (Zahlen und Literatur cf. unten).

Die Nichtverwendung des zuströmenden Zuckers innerhalb der Gewebe suchte man auch durch Vergleich des arteriellen und venösen Blutes zu erweisen. Wie Lépine und Barral angeben, verschwindet bei pankreaslosen Tieren weniger Zucker aus dem Blute als bei normalen Tieren (59). Chauveau und M. Kaufmann (60) widersprechen dem. Doch ist auf diese Versuche wenig Gewicht zu legen, da ihre technischen Schwierigkeiten die Zuverlässigkeit noch allzusehr beeinträchtigen.

Die oben angeführten Tatsachen genügen aber für den Nachweis, daß die Zellen des Körpers und insbesondere des Muskels den Zucker nur ungenügend verwerten können, obwohl er ihnen im Blute reichlichst zufließt. Sofortige Klarheit kommt in die Beziehungen zwischen mangelhafter Glykogenstapelung und Glykosurie, wenn wir die Hypothese hinzunehmen, daß das Kohlenhydrat von den Zellen nicht — wenigstens nicht im diabetischen Organismus — in normaler Weise abgebaut werden kann, falls es nicht vorher in ihnen als Glykogen fixiert ist. Von allgemeinen biologischen Gesichtspunkten aus steht dieser schon von Seegen (61) mit Nachdruck geforderten und neuerdings auch von Naunyn (62) ausführlich besprochenen Annahme nichts im Wege, denn sicher ist nicht das die Zellen umspülende Material die unmittelbare Kraftquelle, sondern der Nährstoff muß erst in der Zelle chemisch verankert sein, ehe er weiter verarbeitet wird.

Wir bewegen uns hier auf einem sehr schwierigen theoretischen Gebiete. Es läßt sich nicht leugnen, daß alles, was man für die Nicht-

verbrennung des Zuckers in den Muskeln angeführt hat, auch anderer Deutung fähig ist, wenn wir von der sehr wahrscheinlichen Annahme ausgehen, daß der Muskel seine Arbeit direkt nur aus Kohlenhydraten und nicht direkt aus Fett und Eiweiß bestreiten kann: Der Muskel verbraucht ebensoviel Kohlenhydrat wie normal, er hat aber einerseits die Fähigkeit verloren, Reserven aufzustapeln, und andererseits die Fähigkeit behalten, mittels chemischer Signale neuen Zucker in der Leber mobil zu machen (aus Fettsäuren?). Vielleicht ist, in unmittelbarem chemischen Zusammenhang mit der Nicht-Stapelung des Glykogens, diese Erregung der Leber sogar eine gesteigerte und wird dadurch zur unmittelbaren Ursache der Hyperglykämie. Diese Erwägungen sind übrigens auch wichtig für die aus dem respiratorischen Quotienten abgeleiteten Schlüsse über die Quellen der Muskelkraft[1]).

3. Verwertung der Lävulose.

Ich bezeichnete dies als Hypothese; denn einen direkten Beweis für die Notwendigkeit der Glykogenbildung als Voraussetzung des Kohlenhydratabbaues im Muskel gibt es nicht. Dagegen steht uns ein sehr wichtiges indirektes Beweisstück zur Verfügung. E. Külz (63) entdeckte schon vor langer Zeit, daß Lävulose vom Diabetiker ungleich besser vertragen werde als Traubenzucker und Amylazeen. Zur Erklärung bezog man sich auf gewisse Erfahrungen der Bakterienbiologie, z. B. Saccharomyces ellipsoideus verzehrt nur die rechtsdrehende Mandelsäure und läßt aus dem Gemisch beider Säuren die linksdrehende übrig [G. Bunge (64)]; dem analog sollte der Diabetiker, wie man annahm, zwar die Fähigkeit, den rechtsdrehenden Zucker zu zersetzen, verloren, die Fähigkeit, den linksdrehenden Zucker anzugreifen, aber bewahrt haben. Diese Analogie ist hinfällig geworden, nachdem Minkowski (65) gezeigt hat, daß im Pankreasdiabetes aus der verfütterten Lävulose bedeutende Mengen von Glykogen zur Ablagerung kommen. Ein Hund erhielt auf der Höhe des Pankreasdiabetes, an den drei letzten Tagen vor dem Tode zusammen 400 g Lävulose; davon wurden etwa 200 g im Urin wieder ausgeschieden, zumeist als Traubenzucker. In der Leber fand sich 8,14 $^0/_0$ Glykogen, in den Muskeln 0,81 $^0/_0$, zusammen etwa 90 g.

Im Lichte dieser Tatsachen kann man nicht mehr sagen: der Diabetiker behält mehr oder minder die Fähigkeit, die Lävulose zu zer-

1) N. Zuntz (Berliner physiol. Gesellsch. 22. Juni 1894) lieferte den exakten Nachweis, daß Muskelarbeit durch Einschmelzung von Eiweiß, Fett und Kohlenhydrat geleistet werden kann. Insoweit bestätigte Zuntz das Resultat früherer Stoffwechseluntersuchungen und Berechnungen. Doch ist der von Zuntz angestrebte Beweis nicht erbracht, daß das Protoplasma des Muskels selbst, je nach Qualität des angebotenen Materials, ebensogut Eiweiß und Fett, wie Kohlenhydrat angreife. Vielmehr bleibt die Möglichkeit unangetastet bestehen, daß das Kohlenhydrat erst an anderer Körperstelle aus Eiweiß oder Fett gebildet wird, und daß der Muskel die so zubereitete Speise auf dem Blutwege erhält [von Noorden (62a)].

stören, sondern es drängt sich die Gewißheit auf: der Diabetiker behält die Fähigkeit, aus Lävulose in gewissem Umfange Glykogen[1]) zu bilden, und dieses können die arbeitenden Zellen in normaler Weise verwenden. Es ist notwendig, etwas genauer auf den hierbei sich abspielenden Mechanismus einzugehen, um die nach Lävulosefütterung beobachteten Tatsachen zu verstehen. Ein Teil der Lävulose, die vom Darmkanal durch die Pfortader zur Leber strömt, wird dort als Glykogen fixiert. Soweit das Glykogen daselbst nicht weiter verbraucht wird (Arbeit der Leberzellen, Fettbildung), ist es für den diabetischen Organismus in dem Maße verloren, wie derselbe Dextrose nicht mehr in Glykogen verwandeln kann. Denn beim Verlassen der Leber wird dieses Glykogen als Traubenzucker ins Blut geliefert und verhält sich dann ebenso wie anderer Bluttraubenzucker. Ein Teil der Lävulose passiert aber die Leber; gewisse Mengen davon können durch den Urin ausgeschieden werden — bei starker Zufuhr von Lävulose und bei schweren Formen von Diabetes ist dies die Regel —, andere Mengen werden von den Muskeln abgefangen, dort zu Glykogen polymerisiert und verbraucht. So erklärt sich einerseits die bessere Verwendung der Lävulose beim Diabetiker (gegenüber der Glykose) und andererseits die nach Lävulosedarreichung häufig auftretende starke Glykosurie und geringere Lävulosurie.

Uebrigens tritt die bessere Ausnützung der Lävulose gegenüber der Glykose weder in allen Fällen von Diabetes gleich stark hervor, noch stellt sie im gleichen Falle eine konstante Größe dar (conf. unten). Besonders fällt auf, daß sie bei längerer Fortsetzung der Lävulosefütterung sich verschlechtert, wofür ich ein Beispiel unter vielen mir bekannten anführen will:

Eine 28jährige Patientin, die etwa 2 Jahre nach der mitzuteilenden Beobachtung im Koma starb, nahm zu einer vollkommen gleichbleibenden, abgewogenen strengen Diät Zulagen von Brot, Traubenzucker und Lävulose; der Urin enthielt damals nie mehr als 0,1—0,2 g Azeton in 24 Stunden und gab keine Reaktion mit Eisenchlorid.

Zulage	Im 24stündigen Urin Glykose g	Lävulose g	Beobachtungstag
0	18,3	0	1.
0	21,6	0	2.
0	17,3	0	3.
Roggenbrot 100 g	42,5	0	4.
do.	48,3	0	5.
do.	56,1	0	6.
do.	54,8	0	7.
Glykose 50 g	54,7	0	8.

1) Daß Lävulose im Tierkörper in Glykose übergehen kann, weiß man seit langer Zeit; daß ein Weg (ob der einzige, bleibt fraglich) dabei über Glykogen führt, wurde zwar schon von C. v. Voit (66) vermutet, aber erst durch Minkowski wahrscheinlich gemacht.

Zulage	Im 24stündigen Urin Glykose g	Lävulose g	Beobachtungstag
Glykose 50 g	58,2	0	9.
do.	56,0	0	10.
0	40,5	0	11.
0	35,2	0	12.
0	32,0	0	13.
Lävulose 50 g	28,6	?	14.
do.	30,3	?	15.
do.	40,7	5,2	16.
do.	42,6	8,1	17.
do.	43,1	8,1	18.

Der Versuch brach mit dem 5. Lävulosetag ab, weil die Periode eintrat; gleichzeitig wurde die Lävulose ausgesetzt, da sie keinen Vorteil mehr vor dem praktisch wichtigeren Brot zu versprechen schien. Es ist mir aus dieser und aus anderen Beobachtungen wahrscheinlich, daß sich die Fähigkeit des Organismus, aus Lävulose Glykogen zu bilden, in schweren Diabetesfällen alsbald erschöpft. Genauere experimentelle Untersuchungen darüber sind sehr wünschenswert.

4. Beziehungen zwischen Glykogenbildung und diabetischer Glykosurie.

Wenn diese Betrachtungsweise richtig ist, so müssen alle Stoffe — Kohlenhydrate und Nicht-Kohlenhydrate — die sich nach Pankreasexstirpation noch als Glykogenbildner erweisen, die Glykosurie der Diabetiker entweder gar nicht oder doch erheblich weniger vermehren, als Traubenzucker und Amylazeen es tun. Es kommt dabei nicht so sehr auf die Glykogenbildung in der Leber als in den Muskeln an.

Bis jetzt ist, soweit die Leber in Frage kommt, darüber sehr wenig und betreffs der Muskulatur überhaupt nichts bekannt.

Den Satz umzukehren und zu sagen: Substanzen, die beim Gesunden Glykogenbildner sind, nach Pankreasexstirpation aber nicht zu Glykogenablagerung führen, müssen die Glykosurie der Diabetiker steigern, ist aber nicht gestattet. Denn dies würde voraussetzen, daß es überhaupt keinen anderen Weg des Kohlenhydratabbaues als den über Glykogen im Organismus gibt. Nur für den Traubenzucker (bzw. auch für die Lävulose) und auch hier nur in Bezug auf den Stoffwechsel der Leber und der Muskeln, ist eine solche Annahme aus den oben erörterten Gründen zulässig. Bei dem Kohlenhydrat, das aus den Aminosäuren des Eiweißmoleküls gebildet wird, können ganz andere Verhältnisse vorherrschen; das Kohlenhydratmolekül entsteht hier in den Zellen selbst und kann sofort — in statu nascendi — oder nach Verankerung an andere Atomkomplexe angegriffen und verarbeitet werden und den kohlenhydratbegierigen Zellen des Diabetikers zum Opfer fallen, ehe es zur Glykogenbildung kommt. Wir sind noch lange nicht weit genug, um diesen

Dingen im einzelnen nachgehen zu können. Mit welchen Seltsamkeiten man rechnen muß, lehrt z. B. eine Arbeit von Lüthje (67), aus der hervorzugehen scheint, daß das Organeiweiß anders als das Nahrungseiweiß abgebaut wird und bei seinem Abbau viel weniger als letzteres die Glykosurie verstärkt. Wenn sich gar die alte, von mir neu belebte Hypothese bewahrheiten sollte, daß auch die Fettsäuren vor ihrer Oxydation im arbeitenden Muskel in Kohlenhydrat übergeführt werden müssen (67a), so geschieht das sicher nicht in dem Umfange, daß es zu Glykogenmästung kommen kann, denn noch niemand konnte die Fettsäuren als Glykogenbildner nachweisen, während sehr vieles dafür spricht, daß sie Zuckerbildner sind.

Kehren wir nach diesen theoretischen Erörterungen, welche der Zukunft noch viele Arbeit überlassen, zu der Hauptfrage zurück, so lautet ihre wahrscheinliche Beantwortung: Der Diabetiker hat in einem je nach der Schwere des Falles wechselnden Grade die Fähigkeit verloren, Traubenzucker (unter Umständen auch Fruchtzucker und anderes, cf. oben) in Glykogen umzuwandeln. Daher kommt es einerseits zu Leerheit der physiologischen Glykogenlager, andererseits kommt es auch zu mangelhafter Zuckerzerstörung, weil Leber und Muskeln den zuströmenden Zucker erst dann abbauen können, wenn er vorher zu Glykogen polymerisiert und als solches in den Zellen verankert worden ist.

5. Mangelhafte Fettbildung aus Kohlenhydrat.

Die im Kohlenhydratstoffwechsel sich abspielende Störung verrät sich nicht nur in mangelhaftem Abbau (in der Richtung nach Kohlensäure und Wasser), sondern auch in der Synthese zu Fett, die im normalen Organismus eine große Rolle spielt, und der alles Kohlenhydrat anheimfällt, das nicht gerade verbraucht oder als Reserveglykogen aufgestapelt wird. Ich habe darauf schon in meinem Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels hingewiesen [v. Noorden (68)].

Wäre nur die Oxydation der Kohlenhydrate beschränkt, so könnte es gar nicht zu dauernder und starker Glykosurie kommen, insbesondere nicht bei kohlenhydratarmer Nahrung, unter deren Einfluß die gesamte Menge des neugebildeten Zuckers verhältnismäßig gering ist und sicher bei weitem nicht das Maß erreicht, welches ein gesunder vollbeköstigter Mensch aus dem Verdauungskanal aufnimmt und verarbeitet. Denn das in Muskeln, Drüsen etc. nicht verwendete Kohlenhydrat würde von den fettbildenden Zellen abgefangen und ebenso wie beim Gesunden zu Fett verdichtet werden. Hyperglykämie und Glykosurie können nur erfolgen, wenn nicht nur für die oxydierenden, sondern auch für die fettbildenden Zellen das Zuckermolekül unzugänglich geworden ist. Möglich, daß ebenso wie der Verbrauch (Oxydation) auch die Aufspeicherung des Materials (Fettbildung) von der mangelhaften Glykogenbildung abhängt; darüber fehlt aber noch jede sichere Kenntnis.

Auf der Grundlage des soeben Besprochenen scheint mir folgende Betrachtung gerechtfertigt. Man kann sich vorstellen, daß es Krank-

heitsfälle gibt, in denen zunächst nur die Fähigkeit der Zuckerverbrennung abgenommen hat, dagegen die Synthese zu Fett noch vollzogen wird. Unter diesen Umständen werden die arbeitenden Körperzellen zwar reichlich mit ernährender Zuckerlösung umspült; sie darben aber dennoch, weil sie das Zuckermolekül nicht oder nur schwierig angreifen können. Infolgedessen entsteht eine Art Gewebehunger, der weiterhin reflektorisch gesteigerte Appetenz auslöst und starke Nahrungsaufnahme verursacht. Letztere wird dann zur unmittelbaren Veranlassung für die Fettleibigkeit.

Solche Menschen sind zuckerkrank, aber sie entleeren den Zucker noch nicht durch den Harn nach außen, sondern in das einer Beschickung noch willig zugängliche Fettpolster. Die entstehende Fettsucht maskiert den Diabetes; man hat es mit einer „diabetogenen Fettsucht“ zu tun, wie ich im Gegensatz zu der gewöhnlichen Lehre vom „lipogenen Diabetes“ betonen muß.

Diese Auffassung führt uns zu folgendem klinischen Schema:

1. Es gibt Fälle, in denen die Verbrennung des Zuckers und seine Umwandlung in Fett gleichzeitig beschränkt sind: Glykosurie verschiedenen Grades und Abmagerung (gewöhnlicher Diabetes).

2. Es gibt Fälle, in denen die Verbrennung des Zuckers, aber nicht die Synthese zu Fett beschränkt ist: Fettsucht, keine Glykosurie (maskierter Diabetes). Diese Fälle entwickeln sich gern später zu

3. Fällen, in denen die Verbrennung des Zuckers beschränkt ist, und die Bergung der Kohlenhydrate im Fettpolster auch eine mäßige Einbuße erleidet: Fettsucht mit hinzutretender Glykosurie (der gewöhnliche Diabetes der Fettleibigen).

Bei weiterem Fortschreiten der Krankheit entstehen auch hieraus Fälle der ersten Gruppe.

Ich halte die Theorie durchaus nicht für eine zur Ausfüllung von Lücken des Wissens herbeigezogene Hypothese, sondern meine, daß sie wohl gerechtfertigt ist. Auch W. v. Leube, L. Krehl, E. Pflüger äußern sich zustimmend (69). Widerspruch erhob nur B. Naunyn (70). Die Tatsache der mangelhaften Fettbildung anerkennend, führt er dieselbe nicht auf eine eigentliche Stoffwechselanomalie zurück, sondern darauf, daß „die Bildung von Fett aus dem Hexosemolekül nicht so schnell vor sich gehe, wie es nötig wäre, um den Zuckergehalt des Blutes auf seiner normalen niedrigen Höhe zu halten“. Ehe es zur Fettbildung kommt, fließe der Zucker schon ab; nur als eine Funktion des Zeitmangels erscheint nach dieser Auffassung die mangelhafte Fettbildung. Demgegenüber muß aber doch betont werden, daß wir über die zur Fettbildung nötige Zeit garnichts wissen und daß der Gesunde, den man durch Häufung von Kohlenhydraten mästet, doch in der Zeiteinheit mit sehr viel größeren Kohlenhydratmengen fertig wird und sie im Fettdepot unterbringt, als sie bei antidiabetischer Kost jemals in Betracht kommen.

Ob meine oder Naunyn's Erklärung richtig ist, oder ob beide zu gunsten einer anderen Deutung aufgegeben werden müssen, läßt sich

heute wohl nicht sicher entscheiden. Ueber die von mir zuerst betonte Tatsache der gestörten Fettbildung besteht aber keine Meinungsverschiedenheit mehr.

6. Ueberproduktion von Zucker.

Neben der Verminderung der Zuckerverbrennung hat in den Theorien des Diabetes von je her die vermehrte Zuckerbildung eine große Rolle gespielt. Wir sind dieser Frage gegenüber in einer außerordentlich schwierigen Lage, weil wir die Größe der physiologischen Zuckerbildung noch nicht kennen.

Die Dinge liegen recht verwickelt, und der Lösung läßt sich nur auf Umwegen beikommen. Von Ueberproduktion könnte man nur dann reden, wenn Substanzen, die physiologischerweise keine Zuckerbildner sind, es im Diabetes werden. Auch dann ist noch die Frage berechtigt und notwendig, ob die Ueberproduktion eine primäre, im Wesen des Diabetes begründete ist oder ob sie erst sekundär, infolge der Zuckerverluste und des Kohlenhydrathungers der Gewebe ausgelöst wird; letzteres trifft sicher für den Phloridzindiabetes zu.

Von Seiten der Kohlenhydrate ist keine Ueberproduktion zu gewärtigen. Es ist ihre normale Bestimmung, in Zucker übergeführt zu werden; den Ueberschuß wandelt die synthetische Kraft der Gewebe, vor allem wohl die Leber, vielleicht auch das Bindegewebe [G. Rosenfeld (80)], in Fett um. Den Kohlenhydraten unmittelbar anzureihen ist das Glyzerin, dessen Umsatz wegen der reichlichen Fetternährung und Fettzersetzung (conf. unten) beim Diabetiker sehr bedeutend ist. Seine Fähigkeit, Zucker zu bilden, ist zum mindesten sehr wahrscheinlich [Külz, M. Cremer, Lüthje (81)]. Auch Lezithin, das Glyzerin enthält, muß hier erwähnt werden [Lüthje, L. Mohr (82)].

a) Zucker aus Eiweiß.

Viel schwieriger liegt die Frage schon in bezug auf die Eiweißkörper. Wer die Geschichte der Glykogenie nachblättert, weiß, das gerade aus dem Stoffwechsel der Zuckerkranken wichtige Beweisstücke für die Herkunft des Zuckers aus Albuminaten entnommen sind. Die Schlußfolgerung beruht auf der Tatsache, daß Diabetiker mit schwerer Glykosurie bei strenger, d. h. nahezu kohlenhydratfreier Kost, lange Zeit hindurch ungeheuer viel mehr Zucker ausscheiden, als dem Kohlenhydratgehalte der Nahrung entspricht, und daß sehr häufig ein annähernd proportionales Ansteigen der Glykosurie mit dem Steigen der Eiweißkost und der Eiweißzersetzung zu konstatieren ist. Seit den grundlegenden Arbeiten von Naunyn, v. Mering, E. Külz (83) ist die Frage der Zuckerbildung aus Eiweiß nicht mehr von der Tagesordnung der physiologisch-chemischen und experimentellen Forschung abgesetzt. Ich verweise auf den physiologischen Abschnitt dieses Buches (Bd. I, 92) und auf die ausgezeichneten Referate von M. Cremer (84) und L. Langstein (88). Mehrere neuere, teils klinische, teils experimentelle Arbeiten bestätigen die alte Lehre. Auch E. Pflüger, der mit Recht einen äußerst strengen Maßstab bei Wertung der Versuche anlegt, nähert sich ihr jetzt

wieder (85). Insbesondere erkennt er die Beweiskraft einiger Versuche H. Lüthje's an (85a).

Am leichtesten kann sich der Kliniker von der Zuckerbildung aus Eiweiß überzeugen, wenn er einen Diabetiker mit schwerer Glykosurie einige Tage auf eiweißarme und nahezu kohlenhydratfreie Kost setzt; dann sinkt der Harnzucker zu niedrigsten Werten ab. Wenn man nun Albuminate der Kost hinzufügt, so bleiben allerdings in manchen Fällen die Zuckerwerte niedrig, d. h. der Patient hat durch die gleichzeitige Beschränkung von Eiweiß und Kohlenhydrat an Toleranz gewonnen — eine therapeutisch höchst beachtenswerte und fruchtbare Tatsache. In besonders schlimmen Fällen steigt aber nach der Albuminatzufuhr der Zucker wieder schnell an. Aus einer ungemein großen Zahl derartiger Beobachtungen wähle ich zur Demonstration eine aus:

Tag		Zucker g	Bemerkungen[1])
1.	Strenge Diät	48,2	Zucker im Harn stets nach Soxleth bestimmt.
2.	do.	56,7	
3.	do.	57,1	
4.	Gemüsetag	30,2	
5.	do.	11,9	
6.	do.	2,1	
7.	Gemüsetag u. 300 g Fleisch	7,8	Die Zahl „300 g" bezeichnet d. Rohgew. d. Fleisches.
8.	do.	22,8	
9.	do.	33,5	
10.	do.	36,7	
11.	do.	42,3	
12.	Gemüsetag	8,1	
13.	do.	Spur	

In anderen Fällen sind die Unterschiede zwischen den Zuckerwerten an den Gemüse- und Fleischtagen noch größer. Jeder in der Behandlung von Zuckerkranken erfahrene Kliniker verfügt über ähnliche Beobachtungen, und es besteht daher bei den Klinikern volle Einmütigkeit über die Herkunft von Zucker aus Albuminaten. E. Pflüger wendete sich — allerdings mit gewissen Einschränkungen (cf. unten) — gegen die Beweiskraft solcher Beobachtungen, indem er die Zuverlässigkeit der Diabetiker anzweifelt und zur Erwägung stellt, ob sich die brotgierigen Patienten in der kritischen Zeit nicht heimlich Kohlenhydrate verschafft haben. Der Physiologe unterschätzt bei solchem Einwand aber doch die natur-

1) An den Gemüsetagen wurden zum zweiten Frühstück stets 400 g Spargel verzehrt; mittags und abends wurde zwischen Spinat, Sauerkraut, grünen Schneidebohnen, Haricots verts, Lattich, Kopfsalat abgewechselt. Mittags oder abends wurde eine Salzgurke von mittlerer Größe genommen. Im übrigen von fester Nahrung: 7 Eigelb, 60 bis 80 g Knochenmark, 50—60 g reiner Speck, viel Butter (zu den Eiern und zum Gemüse, im ganzen ca. 200 g Fett täglich). Als Getränk diente schwarzer Kaffee, Tee, Zitronenwasser, starke Fleischbrühe in kleinen Mengen.

wissenschaftliche Beobachtungsgabe der Kliniker und die Willenskraft der um die eigene Heilung besorgten Diabetiker gewaltig.

Pflüger läßt übrigens in bedingter Weise die Zuckerbildung aus Eiweiß zu, nämlich insoweit, als das Kohlenhydrat vorgebildet im Eiweißmolekül enthalten ist. Er appelliert an die von ihm schon vor langer Zeit ausgesprochene These, daß der Eiweißkern mit Kohlenhydrat eine glykosidartige Verbindung eingehe, daß aber das Kohlenhydrat kein integrierender Bestandteil des Eiweißmoleküls darstelle. Diese Auffassung von der Glykosidnatur vieler Eiweißkörper hat sich, wie an anderer Stelle des Werkes ausführlicher besprochen ist, durchaus bewahrheitet. Ich verweise hier auf die wichtigen Arbeiten (87) von A. Kossel, F. W. Pavy, F. Müller, N. Krawkow, F. Blumenthal, L. Langstein, insbesondere auf Langsteins vortreffliches Referat (88) in den „Ergebnissen der Physiologie". Doch sprechen gewichtige Tatsachen dagegen, daß der vorgebildete Zucker des Eiweißkomplexes die einzige Quelle des Eiweißzuckers sei; denn gerade der Eiweißkörper, welcher am ärmsten an abspaltbarem Kohlenhydrat ist, das Kasein, erweist sich beim Diabetiker als der stärkste Zuckerbildner [H. Lüthje, W. Falta, v. Noorden, L. Mohr, E. Therman (89)].

Nach dem Vorgang von R. Cohn und F. Müller (90) ist jetzt die Aufmerksamkeit mehr auf andere Atomkomplexe des Eiweißmoleküls als Quelle des Zuckers gerichtet, nämlich auf die Aminofettsäuren. Für das Leuzin, das man zuerst ins Auge faßte, ist der Beweis noch nicht einwandsfrei geliefert [R. Cohn, O. Simon, Halsey, F. Kraus (91)], obwohl eine Beobachtung, die L. Mohr (92) auf meiner Klinik machte, sehr zu Gunsten des Leuzins als Zuckerquelle spricht. Dagegen konnte einwandsfrei gezeigt werden, daß das Alanin sowohl beim nichtdiabetischen Tier ein kräftiger Glykogenbildner, wie auch beim diabetischen Tier ein hervorragender Zuckerbildner ist. Nach einleitenden Versuchen von C. Neuberg und L. Langstein, F. Kraus, brachten die Arbeiten von G. Embden und H. Salomon den Beweis (92). Das Gleiche gilt vom Asparagin [E. Nebelthau (93), G. Embden und H. Salomon] und vom Glykokoll (G. Embden und H. Salomon).

Gefütterte Substanz	Zucker am Tage vor der Fütterung	Zucker am Tage der Fütterung	Zucker am Tage nach der Fütterung
Alanin	16,00	29,3	19,3
Alanin	6,2	19,5	3,6
Asparagin	1,7	8,48	2,45
Glykokoll	1,79	10,05	2,45
Glykokoll	2,45	5,26	7,0
Glykokoll	2,45	7,9	3,0
Alanin	2,50	18,0	6,2

Dies die Zahlen von G. Embden und H. Salomon. Auch L. Mohr (93a) erhielt ähnliche Ausschläge mit Alanin, Asparagin und Glykokoll. Andererseits verminderte Benzoesäure die Glykosurie des

pankreasdiabetischen Hundes. Dies legt die Erwägung nahe, ob durch die Benzoesäure intermediär gebildetes Glykokoll entzogen und so verhindert wird, zur Zuckerbildung beizutragen.

Angesichts des zuverlässigen Nachweises, daß derartige integrierende Bestandteile des Eiweißkerns im nichtdiabetischen und im diabetischen Organismus echte Zuckerbildner sind, müssen wir zwar E. Pflüger sehr dankbar sein und bleiben für die eingehende und sorgfältige Kritik, die er an den früheren Arbeiten über Entstehung des Zuckers aus Eiweiß geübt hat und durch die er der zukünftigen Forschung es erleichtert, Fehlerquellen zu vermeiden — aber seine prinzipiellen Einwände gegen die Zuckerbildung aus Eiweiß sind doch hinfällig geworden; seine eigenen, sehr exakten Fütterungsversuche mit glykosidfreiem Kabliaufleisch und mit Nutrose, bei pankreasdiabetischen Hunden, sprechen zum mindesten nicht gegen Zuckerbildung aus Eiweiß, wenn schon man zugeben muß, daß die Resultate auch durch Zuckerbildung aus Fett erklärt werden können (94).

Als bedeutender Forschungsgewinn für die Diabeteslehre müßte es betrachtet werden, wenn wir mit Bestimmtheit erführen, wie viel Zucker aus Eiweiß gebildet werden kann. Diese Frage ist, nach dem jetzigen Stande der Dinge, für jeden Eiweißkörper besonders zu beantworten; denn weder die dem Eiweißkern angegliederte Kohlenhydratmenge noch die Qualität und die Quantität der im Kern vorhandenen Amidofettsäuren und anderer, vielleicht noch in Zukunft als Zuckerbildner sich erweisenden Gruppen sind in allen Eiweißkörpern gleich. Man hat, da die Frage nicht nur für die Theorie, sondern auch für die diätetische Behandlung des Diabetes von hoher Bedeutung ist, zahlreiche Versuche gemacht, indem man den Zuckerkranken vergleichsweise bald die eine, bald die andere Eiweißart verabfolgte [H. Lüthje, N. Stradomsky, Schuman-Leclerq, W. Falta, L. Mohr, E. Therman (95)]. Die Versuche sind außerordentlich schwierig anzustellen und nicht immer leicht zu beurteilen, weil sie sich über längere Zeit hinziehen müssen, und weil die Toleranz der Diabetiker in dieser Zeit selbständige Schwankungen machen kann. Es ist daher nicht zu verwundern, daß die bisherigen Resultate nicht eindeutig sind; nur scheint sich mit einiger Regelmäßigkeit zu ergeben, daß Pflanzeneiweiß und namentlich auch Ovalbumin (letzteres besonders reich an Glykosidzucker!) in Bezug auf glykosurieerzeugende Eigenschaft an das unterste Ende, Muskeleiweiß und Kasein (beide glykosidarm!) an das obere Ende der Stufenleiter zu verweisen sind. Jedes Nahrungseiweiß wirkt stärker als eigenes Körpereiweiß, das dem Abbau anheimfällt [H. Lüthje (67)]. Nach meiner klinisch-experimentellen Erfahrung muß ich hinzufügen, daß beim Diabetiker nicht nur die Qualität des Ingestums in Betracht kommt, sondern daß auch individuelle Faktoren, die man noch garnicht definieren kann, mit hineinspielen. Dies tritt besonders deutlich beim Pflanzeneiweiß hervor, das meistens im Vergleich zu Ovalbumin gut, im Vergleich zu Muskeleiweiß sogar hervorragend gut

vertragen wird, manchmal aber die schlechtesten Resultate [1]) gibt. Falta hat Aehnliches bei Kaseinfütterung gesehen.

Außer den oben genannten Faktoren (verschiedener Gehalt an Glykosidzucker und an zuckerbildenden Amidofettsäuren etc.) können noch viele andere Besonderheiten der einzelnen Eiweißarten bei ihrer Wirkung auf die Glykosurie von Bedeutung sein. Dies weiter auszuspinnen, ist verfrüht. Eine Reihe von Gesichtspunkten, von denen hoffentlich manche für die Zukunft fruchtbringend sein werden, erörterte W. Falta (95). Er wies z. B. große Verschiedenheit in der Abbau-Geschwindigkeit von Kasein und von Ovalbumin nach; letzteres zerfällt viel langsamer, und daraus kann sich vielleicht der geringere Einfluß auf die Glykosurie erklären.

Die Gewißheit der Zuckerbildung aus Aminosäuren hat F. Kraus (96) zu der Untersuchung veranlaßt, ob in einem Organismus, der Zucker aus Albuminaten bildet, das im Körper verbleibende Eiweiß an Aminosäuren verarme und damit — wie Kraus es nennt — „eine partielle Abartung des chemischen Typus“ erfahre. In der Tat ergab sich ihm, daß Mäuse, die an Phloridzindiabetes zu Grunde gegangen waren, weniger Monaminosäure-Stickstoff und insbesondere weniger Leuzin im Verhältnis zum Gesamteiweißbestande des Körpers enthielten als normal. Wenn die Versuche auch methodisch nicht einwandsfrei und wenn auch die Resultate noch nicht als feststehend zu betrachten sind [E. Abderhalden, P. Bergell, Th. Dörpinghaus (97)], so muß der damit angebahnte Weg doch als sehr aussichtsvoll bezeichnet werden. In den Muskeln eines durch Pankreasdiabetes getöteten Hundes fand Pflüger keine Aenderung des normalen Stickstoff- und Aschengehalts. Er lehnt darauf hin alle Theorien ab, welche eine Denaturierung der Eiweißstoffe der Gewebe im Diabetes annehmen (97b).

In nicht minder origineller Weise und von ganz anderer Seite her trat A. Magnus-Levy an die Frage der Zuckerbildung aus Eiweiß heran (98). Er berechnete, wie groß beim Diabetiker der respiratorische Quotient sein müsse, wenn er die Oxydationen lediglich aus Fett und dem kohlenhydratfreien Rest der Albuminate bestreitet; die Werte müssen zwischen 0,706 und 0,613 liegen. Dies trifft, wie Magnus-Levy zeigt, in schweren Fällen von Diabetes wirklich zu. Die von Pflüger (97a) an diesen Berechnungen geübte Kritik scheint mir zu weit zu gehen und das Endresultat derselben nicht umzustoßen, wenn man auch den Einwänden Pflüger's in manchen Einzelheiten beipflichten muß.

Obschon wir die prinzipielle Frage, ob im schweren Diabetes Zucker aus Eiweiß gebildet wird, als im positiven Sinne gelöst betrachten

1) Eine Beobachtung dieser Art findet sich in der Arbeit meines Schülers L. Mohr (82). — Meine Versuche über die Wirkung von Pflanzeneiweiß sind angestellt teils mit Roborat, teils mit einem aus der Bremer Brotfabrik bezogenen Reiseiweiß, teils mit einem Weizeneiweiß, das mir die Hoffmannsche Stärkefabrik (in Salzuflen) in vortrefflicher Qualität lieferte.

müssen, so wissen wir doch noch keineswegs, in welchem Umfang dies geschieht und geschehen kann. Bis vor kurzem neigte man der Ansicht zu, daß fast der ganze stickstofffreie Rest des Eiweißmoleküls vor seiner Oxydation in Kohlenhydrat übergeführt werde. Dies wird in einer vortrefflichen, wenn auch wohl die Frage nicht abschließenden Arbeit neuerdings von E. Landergren (99) bestritten. Die Glykogen- bzw. Zuckerbildung aus Eiweiß soll nach Landergren — abgesehen von der Abspaltung etwa vorgebildeten Kohlenhydrats — vom Organismus nur gleichsam als ein Akt der Notwehr vollzogen werden, d. h. nur dann, wenn andere Kohlenhydrate nicht mehr zur Verfügung stehen. Wenn dieses richtig, müßte man in jedem schweren Falle von Diabetes von abnormer Zuckerbildung, also von einer — freilich nur sekundären — Ueberproduktion von Zucker sprechen.

Wo es zu diesem Notwehrakt der Zuckerbildung aus Eiweiß kommt, läßt die theoretische Berechnung maximal ein Verhältnis von 8 Teilen Zucker auf 1 Teil Eiweiß-N zu [v. Mering, E. Landergren (100)]. Die Proportion $\frac{D}{N}$ (Dextrose : Nitrogen) hat in der Literatur dieser Frage eine große Rolle gespielt, seitdem O. Minkowski (53) festgestellt hatte, daß beim totalen Pankreasdiabetes des Hundes bei kohlenhydratfreier Nahrung gewöhnlich im Harn des glykogenfreien Tieres der Quotient D : N den Wert 2,8 innehält. Minkowski schloß aus seiner Konstanz, daß dies wohl das Verhältnis sei, in dem der Organismus Zucker aus Eiweiß bilde. Er ging damals von der Voraussetzung aus, daß das pankreaslose Tier überhaupt keinen Zucker mehr verbrennen könne, und daß aller Zucker in dem Maße, wie er gebildet wird, auch im Urin erscheine. Dies trifft nach den Untersuchungen von H. Lüthje (101) offenbar nicht zu, und außerdem hat man inzwischen sowohl beim experimentellen Phloridzindiabetes [G. Lusk, F. H. Reilly und F. W. Nollan, M. Kumagava und R. Hayashi, Th. Rumpf, Halsey u. a. (102)] wie auch beim menschlichen Diabetes mellitus [Th. Rumpf, E. Rosenqvist, L. Mohr, A. Hesse u. a. (102a)] viel höhere Quotienten angetroffen, die sich dem theoretischen Maximalwert 8 : 1 näherten oder ihn gar übertrafen (cf. unten). Andererseits sind aber auch beim totalen Pankreasdiabetes niedrigere Zahlen gefunden worden, z. B. von Pflüger (94) und auch höhere [M. Almagia und G. Embden (51)].

Mit Bezug auf den Quotienten D : N hat sich neuerdings eine erregte Diskussion zwischen E. Pflüger und O. Minkowski entsponnen (101 a). Die von letzterem festgestellte Tatsache, daß im experimentellen Pankreasdiabetes des Hundes der Quotient, trotz großer Schwankungen von Tag zu Tag, in fast allen Versuchen den Mittelwert: 2,8 oder dieser Zahl sehr nahestehende Werte behauptet, bleibt auffällig. Andererseits wird der Konstanz dieses Mittelwertes von keiner Seite mehr die prinzipielle Bedeutung zuerkannt, die ihr Minkowski ursprünglich beilegte.

Nur für besondere Verhältnisse haben sich einigermaßen konstante Zahlen ergeben; für den maximalen Phloridzindiabetes ist der Quotient 4 bis 5 : 1. Dabei ist natürlich vorausgesetzt, daß die Nahrung keine Kohlenhydrate enthielt; wenn sie aber solche enthielt, mußte ihre Summe zunächst von der Menge des Harnzuckers in Abzug gebracht werden, ehe man das Verhältnis D : N berechnete. Weder aus diesen noch aus den weit höheren Zahlen, die uns die menschliche Pathologie an die Hand gibt, läßt sich mit Sicherheit der Schluß ziehen, daß nun wirklich auch in dem vom Quotienten D : N angezeigten Verhältnis Zucker aus Eiweiß gebildet wird. A priori ist es schon sehr unwahrscheinlich, daß die gesamten so verschiedenartigen Atomgruppen des Eiweißmoleküls — nach Abzug des für Harnstoff etc. gebrauchten Kohlenstoffs — beim Abbau den Weg über Kohlenhydrat nehmen. Normalerweise scheinen sie es sicher nicht zu tun [E. Landergren (99)], und nun sollen sie im schweren Diabetes dies auf einmal in solchem Umfang tun, daß für andere Abbauarten, an die sich doch sicher ganz bestimmte und wichtige Funktionen des Organismus knüpfen, gar kein Material mehr übrig bleibt. Nur dann würde bei hohem, dem Wert 8 : 1 sich nähernden Quotienten D : N eine so unwahrscheinliche Annahme zulässig sein, wenn es mit völliger Sicherheit außer vorgebildetem Kohlenhydrat und Eiweiß gar keine andere Quelle für Zucker mehr im Körper gäbe. Vieles spricht aber dafür, daß auch das Fett sich an der Zuckerbildung beteiligt.

b) Zuckerbildung aus Fett.

Gegen die Zuckerbildung aus Fett ist namentlich von Naunyn und v. Mering die Tatsache ins Feld geführt worden, daß Fettzufuhr weder beim gesunden Tier zur Glykogenanreicherung der Leber, noch beim diabetischen Tier und Menschen zur Steigerung der Glykosurie führe. Schon alte klinische Beobachtungen heben dies letztere mit Nachdruck hervor [Bouchardat, Cantani, M. Traube, W. Ebstein u. a. (102b)]. Exaktere Untersuchungen finden sich bei W. Weintraud, F. Hirschfeld, H. Lüthje, L. Schwarz, K. Hübner (102c). Ich selbst habe in mehreren Arbeiten gleichsinnige Angaben gemacht, die sich auf sehr zahlreiche genaue Beobachtungen mit teilweise maximaler Fettzufuhr (300 bis 400 g am Tage) stützen. Einzelne dieser Untersuchungen finden sich in den Arbeiten meiner Schüler L. v. Lengyel, L. Mohr und A. Loeb (102d). Das Gleiche fanden O. Loewi, Jul. Schmid (103) beim Phloridzindiabetes und O. Minkowski (53) beim Pankreasdiabetes des Hundes.

Für eine Komponente des Fettes, das Glyzerin, ist freilich die Fähigkeit der Zuckerbildung erwiesen (cf. oben S. 26). Darum handelt es sich aber hier nicht, sondern die Frage lautet, ob auch aus der Fettsäurekomponente Zucker entstehen kann.

Der Einwand, den man aus dem Ausfall der Fettfütterungs-Versuche gegen die Zuckerbildung aus Fett geschmiedet hat, ist hinfällig. Man könnte doch nur dann eine Steigerung der Glykosurie durch Fettzufuhr

erwarten, wenn der größere Fettzufluß eine Mehrzersetzung von Fett bedingt. Das ist aber gar nicht der Fall. Die Dinge liegen hier ganz anders wie beim Eiweiß, dessen vermehrter Zufuhr eine vermehrte Zersetzung auf dem Fuße folgt. Ob man viel oder wenig Fett gibt, es wird in beiden Fällen vom Diabetiker annähernd gleich viel Fett zersetzt; der einzige Unterschied ist, daß im ersteren Falle das Material aus dem Nahrungsfett, im zweiten Falle aus den Fettvorräten des Körpers entnommen wird. Diese immer wieder übersehenen Gesichtspunkte finden sich schon in der Arbeit meines Schülers E. Rosenqvist (102a) klar dargelegt; neuerdings äußert sich E. Pflüger (104) — offenbar ohne die Arbeit von Rosenqvist zu kennen — im gleichen Sinne.

Ein zweiter Einwand lautete dahin, daß für die Entstehung von Zucker aus Fett keine chemische Erklärung und Formel zu finden sei und daß es im Reagensglas niemals gelungen ist, Zucker oder zuckerähnliche Stoffe aus Fettsäuren zu gewinnen. Den umgekehrten Weg nehmen die Moleküle im Organismus bekanntlich in breitestem Umfange. Wenn die Umlagerung der Atome in der einen Richtung möglich ist und wirklich vorkommt, muß nach dem van t'Hoffschen Gesetz auch die andere Richtung gangbar sein. Die Erscheinungen im Pflanzenleben dienen zum Beweise; die Pflanze bildet reichlichst Zucker aus Fett. Neuerdings entwickelte auch E. Pflüger (104) eine chemische Formel, nach der die Umwandlung sich vollziehen könnte. Nachdem weiterhin auch die Zuckerbildung aus Amidofettsäuren sicher dargetan ist (cf. S. 29), kann nur ein eingefleischter Starrsinn sich noch gegen die Möglichkeit der Zuckerbildung aus Fett prinzipiell auflehnen.

Neue Untersuchungen, die G. Embden, H. Salomon und Fr. Schmidt (104a) in meinem Laboratorium ausführten, haben das Verständnis für den chemischen Vorgang wesentlich erleichtert. Es wurde dort gezeigt, daß die aus dem Eiweißmolekül stammenden aliphatischen Monamino-Monokarbonsäuren vom Organismus in Fettsäuren abgebaut werden und dann dieselben Schicksale erleiden, wie die Fettsäuren überhaupt. Damit ist eine Brücke geschlagen zwischen den beiden feindlichen Lagern, von denen das eine für Zuckerbildung aus Eiweiß (bezw. den Aminosäuren der Albuminate), das andere für Zuckerbildung aus Fettsäuren eintritt. Denn unter den weiteren Abbauprodukten der Fettsäuren selbst, der Eiweiß-Aminosäuren und schließlich der zweifellos zuckerbildenden Milchsäure treten anscheinend die gleichen Körper auf, d. h. Säuren mit zweiatomiger Kohlenstoffkette, die vielleicht die wichtigste unmittelbare Quelle für Zuckerbildung im Organismus sind. Versuche, darüber weitere Klarheit zu gewinnen, sind im Gange.

Der dritte Einwand leitet sich aus der Behauptung ab, daß in allen bekannten Fällen der stickstofffreie Eiweißrest genüge, um die — abgesehen vom Nahrungskohlenhydrat — im Harn aufgetretene Zuckermenge zu erklären, besonders wenn man noch das Glyzerin des zersetzten Fettes mit in Rechnung stelle. In Anbetracht, daß in den klinischen Beobachtungen von Th. Rumpf, E. Rosenqvist, L. Mohr,

A. Hesse (105) sehr häufig 6 bis 8 mal so viel Zucker als Stickstoff ausgeschieden worden ist, mußten die Gegner der Lehre [Gr. Lusk, Fr. Müller, H. Lüthje, O. Loewi, M. Kumagava und R. Hayashi, A. Hesse, E. Landergren[1]), L. Langstein (106)] zu der Hypothese greifen, daß der gesamte N-freie Eiweißrest wirklich beim Abbau den Weg über Kohlenhydrat nehme. Das ist aber eine ganz willkürliche und, wie oben ausgeführt, gar nicht wahrscheinliche Hypothese. In einigen Fällen [L. Mohr, G. Ascoli (107)] griff der Quotient D : N noch über den kritischen Wert 8 hinaus, so daß auch diese Erklärung versagte und andere Quellen für Zucker gesucht werden mußten. Nach Anordnung der Versuche konnte es sich nur um Fette handeln. In einem Versuche Lüthje's erhebt sich der Wert sogar bis 14,6, wie Pflüger berechnete (107a).

Gewichtiger schien ein anderer Einwand, den zuerst F. Umber (108) erhoben hat. Er erinnerte daran, daß das Eiweißmolekül, wenn es angegriffen wird, keineswegs sofort bis zu den Stoffwechsel-Endprodukten zerfallen müsse. Es könne auch ein teilweiser, allmählicher Abbau stattfinden. Zuckerbildende Ketten können zunächst abgestoßen werden, N-reichere Atomgruppen zurückbleiben. Dann ist natürlich der Stickstoff des Harns kein sicherer Maßstab mehr für die Menge Eiweiß, die als zuckerbildend im gegebenen Moment in Frage kommt, und der Quotient D : N verliert an Bedeutung — gleichgültig, ob das N-Defizit durch unvollständigen Eiweißabbau oder durch mangelhafte Elimination von N-haltigen Endprodukten des Stoffwechsels zustande kommt. Unter Hinweis auf solche Ueberlegungen halten manche Autoren (H. Lüthje, A. Hesse, O. Loewi, L. Langstein, E. Landergren) es nicht für nötig, dem sehr hohen Quotienten D : N eine prinzipielle Bedeutung beizulegen und daraus auf andere Zuckerquellen (Fett) zu schließen. In der Tat sind die bisherigen Versuche (Lit. Nr. 102a und 105) nicht genügend, um diese Einwände völlig zu entkräften, wenn es auch schwer sein dürfte, ihn gegenüber einzelnen Versuchen, z. B. der zweiten Beobachtung L. Mohr's (102a), mit guten Gründen aufrecht zu halten. Ich persönlich halte diesen Versuch trotz der Kritik von Landergren für beweisend, gebe aber gerne zu, daß weitere Beobachtungen anzustellen sind. Es ist nicht leicht, solche zu gewinnen, denn offenbar ist die Zahl der Diabetesfälle, in denen die Zuckerausscheidung eine so exzessive Höhe erreicht, nur gering, und es ist sehr schwer, bei den elenden Pa-

---

1) E. Landergren wendet gegen den Versuch meines früheren Assistenten L. Mohr ein, daß die verabreichte Milch nur mit 3,8 % Milchzucker angesetzt sei, während die Milch nach den Analysen von Almqvist und Sondén im Mittel 4,8 bis 5,0 % enthalte. Es sei unwahrscheinlich, daß die Milch während des ganzen Versuches einen so geringen Zuckergehalt gehabt habe. Dem gegenüber möchte ich hervorheben, daß wir bei solchen Versuchen stets nur eine einheitliche Milch benutzen, die vorher auf Flaschen gefüllt und sterilisiert wird. Die bei uns zur Verwendung gelangende Milch enthält leider niemals soviel Milchzucker, wie Landergren ihr zumutet.

tienten so lange Beobachtungsreihen durchzuführen, wie zur Sicherung des Resultates wünschenswert ist. Die Einwände Umber's u. A. können nur für ganz kurze Perioden stichhaltig sein.

Die Bedeutung der bisherigen Versuche wird in dem Maße steigen, wie nachgewiesen wird, daß der kritische Wert $\frac{8}{1}$ für den Quotienten D : N nur einer theoretischen Berechnung entspricht, über das wirkliche Geschehen aber weit hinausgreift. Als einigermaßen sichergestellt darf man nur die Produktion von 4,4 Teilen Kohlenhydrat auf 1 Teil Eiweiß-N ansehen [M. Rubner (109)]. Alle höheren Schätzungen sind durchaus willkürlich.

Nur kurz soll hier des Versuches gedacht werden, die Zuckerbildung aus Fett direkt nachzuweisen, indem man Leberbrei, Blut etc. mit Fett, bezw. mit Fettsäuren digerierte und den Kohlenhydratgehalt vorher und nachher bestimmte. Auf der einen Seite stehen bejahend J. Seegen, I. Weiß, G. Bunge (110), auf der anderen Seite ablehnend N. Zuntz und E. Cavazzani, A. Mortuori, M. Jacoby, E. Abderhalden und P. Rona (111). Die Frage muß offen bleiben. Entscheidendere Resultate könnte man a priori von Durchblutungsversuchen erwarten (Leber und Muskeln). Doch nur positive Ausschläge wären beweiskräftig. Die Zuckerbildung aus Fettsäuren ist sicher ein recht komplizierter Vorgang. Das überlebende Organ ist vielleicht nicht mehr imstande, alle dazu notwendigen Synthesen und Spaltungen zu vollziehen, während dem lebenden Organ dies ein leichtes ist. Durchblutungsversuche, die G. Embden und R. Claus auf meinem Laboratorium vornahmen, ergaben einstweilen nichts, was für die Zuckerbildung aus Fettsäuren sprach.

Ebensowenig brachten Respirationsversuche, unter Berücksichtigung des respiratorischen Quotienten, eine Entscheidung. Den älteren Versuchen sind, wie M. Cremer (112) nachweist, viele Mängel vorzuwerfen. Die neueren, sehr schönen Experimente von Gr. Lusk (113) zeigen nur, daß Fettdarreichung den Fettumsatz des diabetischen Tieres nicht steigert — in Uebereinstimmung mit dem, was oben gesagt ist (cf. S. 34). Für die Frage der Zuckerbildung aus Fett beweisen sie nichts.

Bemerkenswert ist ein Befund von Ch. Bouchard und A. Desgrez (114). Als sie Tieren, die unter starker Phloridzinwirkung standen, große Mengen von Fett gaben, erfolgte zwar nicht in der Leber, wohl aber in den Muskeln Glykogenanreicherung. Sie schließen daraus, daß die Muskeln aus Fett Kohlenhydrat bilden. Gegen die Beweiskraft der Versuche läßt sich manches einwenden. Die daraus sich ergebenden Gesichtspunkte sind aber interessant genug, um neue Experimente anzuregen.

Resumieren wir, so steht freilich der zwingende Beweis einer Zuckerbildung aus Fett noch aus. Daß aber seit dem Jahre 1893, wo ich die seit Seegen's ungenauen und nichts-beweisenden Versuchen wieder eingeschlummerte Frage in Fluß brachte, und wo ich unter Heranziehung von damals neuen Gesichtspunkten nachdrücklich für die Zuckerbildung

aus Fett eintrat, sich — namentlich durch das Eingreifen Pflüger's (104) — der Stand sehr zu Gunsten meiner Ansicht verschoben hat, muß anerkannt werden.

Ich bezeichnete damals die Zuckerbildung aus Fett als eine „fakultative"; damit sollte gesagt sein, daß dieser Abbauweg des Fettes wohl nicht regelmäßig beschritten werde, daß aber im Bedarfsfalle, d. h. wenn kein vorgebildetes Kohlenhydrat mehr zur Verfügung, und wenn das aus Albuminaten stammende Kohlenhydrat nicht mehr genüge, den Bedarf zu decken, die Fette zur Zuckerbildung herangezogen werden können. Aehnliches spricht Landergren (99) jetzt von der Zuckerbildung aus Eiweiß aus. Ob es richtig war, diese Beschränkung auszusprechen, oder ob nicht die Zuckerbildung aus Fett ein ganz gewöhnlicher, auch dem gesunden Organismus eigner Vorgang ist, muß die Zukunft lehren. (Conf. S. 22.)

c) Sekundäre Ueberproduktion von Zucker.

Kehren wir jetzt zu der Frage zurück, ob beim Diabetes mellitus Ueberproduktion von Zucker als Quelle der Hyperglykämie in Betracht komme, so finden wir an keiner Stelle der gesamten experimentellen Literatur den Beweis auch nur angedeutet, daß übermäßige Abspaltung von kohlenhydratbildenden Ketten des Eiweißmoleküls oder Umprägung von Fett in Zucker ein primärer Vorgang und Ursache der Ueberschwemmung des Blutes mit Zucker sei. Um so mehr drängt darauf hin, daß die Ueberproduktion von Zucker, als sekundärer Prozeß infolge des Zuckerbedarfs, im Diabetes eine große Rolle spielt; d.h. die Zellen des Körpers sind — bei Ruhe und besonders bei der Arbeit — fortwährend zuckerbedürftig. Sie können aber den Zucker, der sie im reichsten Maße umspült (Hyperglykämie!) nicht ausnützen (cf. S. 20). Daher werden mittels der gleichen chemischen Erregungen, die beim Gesunden zwecks Bedienung der Gewebe zur Räumung der Glykogendepots und zur Neubildung von Kohlenhydrat führen, immer neue Zuckermengen mobil gemacht. Dann werden Reserven angegriffen, die der Gesunde zu schonen in der Lage ist. Die zuckerbildenden Organe haben im schweren Diabetes dauernd ebensoviel zu leisten, wie bei einem Gesunden, der durch Arbeit sein Vorratsglykogen erschöpft hat und doch schwere Muskelarbeit verrichtet. Der Unterschied ist nur, daß beim Gesunden die mobilgemachten Zuckermengen wirklich in die Bresche treten und zweckmäßig verwendet werden. Beim schweren Diabetes aber erreicht die aufgerufene Reserve nicht den Platz, wo man sie braucht (das Protoplasma der Zellen, nach vorheriger Wandlung in Glykogen, cf. S. 25), sondern wird nutzlos vergeudet.

Was den die Zuckerbildung auslösenden chemischen Prozeß betrifft, so müssen hier die Gesichtspunkte erwähnt werden, die v. Noorden und G. Embden (114a) kürzlich über den Kreislauf der Kohlenhydrate geltend machten. Ebenso wie in der Leber (G. Embden und M. Almagia) wird wahrscheinlich auch die im Muskel gebildete Milchsäure aus Zucker entstehen. Ein Teil dieser Milchsäure gelangt ins Blut, dessen Milch-

säuregehalt bekanntlich während der Muskeltätigkeit zunimmt. Diese im Muskel aus Zucker gebildete Milchsäure wird, wie wir annehmen, anderswo im Organismus wieder zu Zucker regeneriert. Bedenkt man, daß nach Exstirpation der Leber der Zucker aus dem Blute schwindet, dagegen reichlich Milchsäure auftritt, so liegt die Vermutung nahe, daß dieser Prozeß durch die reversible Kraft des Zucker-Milchsäurefermentes der Leber oder auf einem anderen zum gleichen Ziele führenden Wege zustande kommt. Vielleicht ist es der Eintritt der Milchsäure in die Leber, die dort das Signal für den Zuckerbedarf der Gewebe abgibt und die Entsendung neuer Reserven einleitet. Milchsäure ist in schweren Diabetesfällen ein starker Zuckerbildner. Beispiel:

Al. Tz., 24 Jahre alt, erhielt vollkommen gleichmäßige kohlenhydratfreie Diät, mit gleichzeitiger starker Beschränkung der Fleischzufuhr; an einzelnen Tagen dazu 100 g Natr. lacticum (Gährungsmilchsäure), jedesmal auf je 8 Portionen verteilt.

	Zucker polarim.	Zucker titrim.	Azeton	N	NH_3	Bemerkungen.
1. Tag	20,0	—	—	—	—	
2. „	25,6	—	1,6	19,2	1,1	—
3. „	29,9	—	1,2	20,4	1,7	—
4. „	24,6	—	0,8	15,6	1,4	—
5. „	**29,4**	**30,4**	1,6	18,9	1,9	100 g Natr. lact.
6. „	**48,0**	**50,0**	1,5	16,0	0,6	100 g „ „
7. „	33,6	36,0	1,4	15,2	1,8	—
8. „	22,2	25,2	1,9	25,2	2,1	—
9. „	**53,5**	**58,8**	2,1	19,1	2,3	100 g Natr. lact.
10. „	**45,3**	**51,6**	1,4	—	0,7	100 g „ „
11. „	31,8	34,9	1,5	—	1,8	—
12. „	22,1	29,4	0,6	—	1,4	—

Wahrscheinlich ging Milchsäure in den Harn über; eine sichere Identifizierung gelang aber nicht. Schon vorher hatten G. Embden und H. Salomon (114b) auf meinem Laboratorium nach Milchsäurefütterung Anstieg der Glykosurie im Pankreasdiabetes des Hundes gefunden.

Von einer primären Ueberproduktion kann man nur bei jenen Hyperglykämien und Glykosurien sprechen, die wie nach der Piqûre durch plötzliche Entleerung aufgespeicherter Vorräte Glykogenvorräte zustande kommen. Wir haben gesehen, daß solche Erscheinungen vielleicht auch transitorisch beim Diabetes eine Rolle spielen und zu einer vorübergehenden Steigerung der diabetischen Glykosurie Anlaß geben können.

E. Der Pankreasdiabetes.

Als Ursache für die dem Diabetes eigene Störung des Kohlenhydratstoffwechsels (Glykogenarmut der Organe, mangelhafte Verwendung der Kohlenhydrate) ist mit Sicherheit bisher nur der Ausfall der Pankreasfunktion nachgewiesen. Obwohl anzuerkennen, daß N. de Dominici

(115) (Neapel) gleichzeitig mit v. Mering und Minkowski (116) und unabhängig von ihnen dieselbe Entdeckung gemacht hat, knüpft sich die Lehre vom Pankreasdiabetes doch an die Namen der beiden letzteren Forscher; denn ihnen, namentlich Minkowski (117), kommt das Verdienst zu, die aus der Entdeckung sich ergebenden Fragen so vollständig erfaßt und so gründlich durchgearbeitet zu haben, daß in der Zwischenzeit nichts wesentlich Neues hinzugefügt werden konnte.

Auf die außerordentlich umfangreiche Literatur über den experimentellen Pankreasdiabetes einzugehen, ist hier nicht der Platz. Ich verweise auf die Monographie O. Minkowski's und auf sein ausführliches Referat in den Ergebnissen der Pathologie, ferner auf die schönen Referate R. Lépine's und E. Sauerbeck's (118). Auch Pflüger's, Minkowski's und G. Zülzer's neue Beiträge müssen hier erwähnt werden (118a). Wichtige Einzelheiten, die auf gewisse Stoffwechselvorgänge ein Licht werfen, sind an anderen Stellen dieses Kapitels berücksichtigt.

Nach totaler Pankreasexstirpation entwickelt sich beim Hunde, schon nach wenigen Stunden beginnend und schon nach 1—2 Tagen zum Höhepunkt gelangend, ein schwerer Diabetes, der gewöhnlich nach etlichen Tagen, spätestens nach einigen Wochen tödlich endet. Er trägt bis in Einzelheiten vollständig die klinischen Zeichen und die Stoffwechselanomalien des menschlichen Diabetes zur Schau: Polyphagie, Polyurie, Polydipsie, Hyperglykämie, starke Glykosurie trotz Entziehung der Kohlenhydrate, Verarmung der Gewebe an Glykogen, Abmagerung, Kräfteverfall, Ausscheidung großer Mengen von Azetonkörpern, Ammoniak, Tod im Koma.

Von Einzelheiten ist folgendes zu erwähnen:

a) Der Pankreasdiabetes ist nicht nur beim Hund und bei anderen Säugetieren, sondern auch bei Kaltblütern und bei Vögeln nachgewiesen. Bei letzteren [1]) kommt es oft nur zur Hyperglykämie, ohne daß Zucker von den Nieren ausgeschieden wird [W. Kausch (119)]. Bei Kaltblütern bleibt der Diabetes aus, wenn gleichzeitig mit dem Pankreas die Leber exstirpiert wird [W. Marcuse (120)].

b) Nach vollständiger Pankreasexstirpation werden die meisten

---

1) Zur Erklärung des Nicht-Eintritts der Glykosurie nach Pankreasexstirpation bei Vögeln muß man sich daran erinnern, daß beim Kohlenhydratabbau in den Muskeln Milchsäure entsteht, die in das Blut abgegeben wird. Bei Säugetieren etc. wird die Milchsäure in der Leber wenigstens teilweise zu Kohlenhydrat regeneriert und trägt dann weiterhin zur Steigerung der Hyperglykämie und Glykosurie bei. Bei Vögeln ist der Milchsäure aber noch ein zweiter, breiter Weg geöffnet: die Verbindung mit Ammoniak zur Erzeugung von Harnsäure. Man kann bei Vögeln also die Kohlenhydrate zu den Muttersubstanzen der Harnsäure rechnen [v. Noorden und G. Embden (118b)]. Unter der früher begründeten Annahme, daß nach Pankreasexstirpation die Nieren an Zuckerdichtigkeit gewinnen (cf. S. 9), wird das Ausbleiben der Glykosurie nach Pankreasexstirpation aus dem besonderen Verhalten der Milchsäure im Vogelorganismus begreiflich.

Kohlenhydrate (insbesondere Glykose, Amylum, Rohrzucker) nahezu restlos als Traubenzucker wieder ausgeschieden. Von Lävulose wird ein beträchtlicher Teil zersetzt (cf. S. 22). Im Hunger und bei Fleischfütterung erscheinen 2,8—3 Teile Zucker auf je 1 Teil Stickstoff im Harn (cf. S. 32). In solchen Fällen spricht man von totalem Pankreasdiabetes.

c) Der Diabetes bleibt beim Hunde aus, wenn etwa noch $^1/_5$ des Pankreas unversehrt zurückbleibt. Sind die Reste noch kleiner, so kann ein unvollständiger Diabetes entstehen, der der sogen. leichten Form des menschlichen Diabetes gleicht. W. Sandmeyer (121) hat gezeigt, daß die leichte Form durch fortschreitende Entartung des zurückgebliebenen Pankreasstückes in totalen Pankreasdiabetes übergehen kann.

d) Wenn die Tiere durch Hunger, komplizierende Erkrankungen etc. sehr stark heruntergekommen und marantisch sind, versiegt, trotz völliger Pankreasexstirpation allmählich die Glykosurie [O. Minkowski, Thiroloix, Hédon, H. Lüthje (122)], während im Blute trotzdem noch Zucker angetroffen wird. Lüthje fand unter diesen Verhältnissen 0,312 % Blutzucker.

e) Die Absperrung des Bauchspeichels vom Darm hat sicher nichts mit der Auslösung des Diabetes zu tun. Außer klinischen Beobachtungen (Verschluß des Pankreasganges) sind dafür die Transplantationsversuche beweisend [Minkowski, Hédon, Thiroloix (123)].

Die Entdecker des Pankreasdiabetes schlossen aus ihren Versuchen, daß das normale Pankreas mittels interner Sekretion „Etwas“ hergebe, dessen Gegenwart im Blute für die Verarbeitung des Zuckers unerläßlich sei. Ueber diese Hypothese hinaus, die allgemeine Billigung gefunden hat und die von keiner Seite ernstlich bestritten worden ist, konnte man bis heute die Theorie des Pankreasdiabetes nicht weiter fördern.

Freilich hat es nicht an Versuchen gefehlt, und auch manche interessante Einzelheiten über die Fernwirkungen der Pankreasexstirpation sind bekannt geworden. Von letzteren ist besonders die von A. Lorand (124) beschriebene überreichliche Kolloidabsonderung der Schilddrüse zu erwähnen. Es deutet dies auf Wechselbeziehungen zwischen den beiden Organen hin, über deren Bedeutung man sich noch kein genaues Bild machen kann. Sie sind aber um so bemerkenswerter, als auch bei den Hyperaktivitätszuständen der Schilddrüse (Morbus Basedowii) öfters spontane oder doch eine leicht zu erweckende alimentäre Glykosurie beobachtet wird (125). Letztere, von F. Chvostek zuerst beschrieben, ist freilich keine häufige Erscheinung, wie ich in Uebereinstimmung mit der früheren Mitteilung meines Schülers, G. Zülzer, und mit H. Strauß und B. Naunyn betonen muß (127). Sie scheint an bestimmte Stadien der Krankheit gebunden zu sein. Dagegen findet man sehr oft Glykosurie nach Gebrauch von Schilddrüsenpräparaten [Ewald, v. Noorden u. A. (128)], nach meinen neueren Erfahrungen häufiger noch bei Nichtfettleibigen als bei Fettleibigen. (Vergl. S. 16 und 17.)

Die Theorie über die Pathogenese des Pankreasdiabetes schien in ein neues und aussichtsvolles Stadium zu treten, als R. Lépine (129) in zahlreichen und mühevollen Arbeiten darauf hinwies, daß nach Pankreasexstirpation und ebenso im spontanen menschlichen Diabetes das „glykolytische Ferment“ des Blutes vermindert sei. Darüber hat sich eine breite Diskussion in der Literatur entsponnen, die zu dem Resultate führte, daß Lépine's Methoden nicht stichhaltig sind [M. Arthus, M. Colenbrander, O. Minkowski, J. Seegen, F. Kraus, F. Umber, F. W. Pavy und R. L. Siau, E. Bendix und A. Bickel (130)]. Es kommen zwar zuckerzerstörende Fermente im Blute vor, deren Identität mit dem weit verbreiteten oxydierenden Fermente (Schmiedeberg, Jaquet, W. Spitzer, E. Salkowski) von den einen behauptet (W. Spitzer), von den anderen — wohl mit größerem Rechte — negiert wird [M. Jacobi, F. Blumenthal (132)]; doch sind beachtenswerte Unterschiede im Blute von diabetischen und nichtdiabetischen Tieren und Menschen nicht bestätigt worden. Selbst in den neuesten Arbeiten über Glykolyse [J. Stocklasa, E. Simacek, N. Sieber, J. Feinschmidt, A. Braunstein (133)] finden sich noch derartige Widersprüche über die Grundlagen der Methoden, z. B. über die Frage, unter welchen Bedingungen man eine glykolytische Wirkung als erwiesen betrachten darf, daß den Lépineschen Versuchen jede sichere Basis entzogen scheint. Ich habe mich schon in meinem Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels in diesem Sinne geäußert. A priori war auch vieles gegen Lépine's Theorie zu sagen. Er verlegte die Glykolyse ins Blut, während alles dafür zu sprechen schien, daß die Störung des Zuckerabbaues in den Geweben selbst zu suchen sei. Dies hat Lépine auch später anerkannt.

Ferner genügt nach einer Berechnung von F. Kraus (130) die glykolytische Kraft des Blutes durchaus nicht, um größere Mengen von Zucker zu bewältigen. Eine Verminderung der Glykolyse im Blute fällt quantitativ nicht ins Gewicht und kann daher keine schwere Beeinträchtigung des Zuckerhaushaltes nach sich ziehen.

Wiederum ein neuer Gesichtspunkt bot sich, als O. Cohnheim (134) veröffentlichte, daß weder Pankreaspreßsaft allein, noch Muskelpreßsaft allein wesentliche glykolytische Wirkung entfalte, daß aber eine höchst energische Zuckerzerstörung erzielt werde, wenn man beide Säfte gemeinsam auf Glykose einwirken lasse. Es schien damit bewiesen, daß — entsprechend der v. Mering-Minkowskischen Theorie — das Pankreas „Etwas“ hergebe, was auf dem Blutwege den Geweben zugeführt, diesen die Zuckerverwendung ermögliche. Gleichzeitig und unabhängig von Cohnheim berichtete Rahel Hirsch (135) über ähnliche Versuche. Nach Cohnheim's zweiter Mitteilung soll dieser pankreatogene „Aktivator“ hitzebeständig sein. Obwohl zustimmende Aeußerungen bald erschienen [J. Arnheim und A. Rosenbaum, E. Sehrt (136)], ist doch in der äußerst sorgfältigen Nachprüfung, die G. Embden und R. Claus (137) auf meinem Laboratorium anstellten, die ganze Cohnheimsche Lehre jählings zusammengebrochen.

Wir stehen auch heute der Frage, wie das Pankreas in den Geweben den Zuckerabbau befördert, und wie die Störung dieses Abbaues nach seiner Exstirpation zu erklären ist, zwar ratend und hypothetisierend, aber in Wirklichkeit unwissend gegenüber.

Der unbefriedigende Stand der Kenntnisse über das eigentliche Wesen des Pankreasdiabetes ist um so mehr zu bedauern, als es über jeden Zweifel erhaben ist, daß auch in der menschlichen Pathologie Veränderungen des Pankreas eine hervorragende Rolle für die Entstehung der Zuckerkrankheit spielen. Einzelne Autoren gehen so weit, bei jedem echten Diabetes — also abgesehen von den transitorischen hepatogenen Glykosurien (cf. S. 10) — eine Mitwirkung des krankhaft veränderten Pankreas anzunehmen. Diesen Standpunkt vertritt O. Minkowski; auch B. Naunyn und G. Hoppe-Seyler (138) stehen ihm nicht fern. Ich selbst bin immer mehr zu der gleichen Ansicht gelangt. Die pathologisch-anatomischen Arbeiten der letzten 15 Jahre haben in überzeugender Weise dargetan, daß man außerordentlich häufig Pankreasveränderungen verschiedener Art und verschiedenen Grades bei Diabetikern findet. Ich verweise auf die erschöpfenden Zusammenstellungen von Ch. Dieckhoff, D. v. Hansemann, E. Sauerbeck (139). Viel auffallender als der positive Befund von Pankreaserkrankungen muß es heute sein, daß man auch in zweifellos schweren Fällen, die ganz den Charakter des Pankreasdiabetes tragen, oft keine oder nur höchst unbedeutende anatomische Veränderungen makroskopisch und mikroskopisch nachweisen kann. Den darüber veröffentlichten Mitteilungen [cf. die oben erwähnten Referate (139)] möchte ich hinzufügen, daß ich selbst auch mehrere derartige Fälle sah, in denen ein so illustrer Anatom wie C. Weigert als Obduzent nach eingehender Untersuchung das Pankreas für völlig normal erklärte. Die Funktionsstörungen treten am häufigsten auf bei Atrophien der Drüse, bei bindegewebiger Verhärtung und bei diffusen endarteriitischen Prozessen, also bei anatomischen Veränderungen, die auf eine allgemeine Ernährungsanomalie der Drüse hinweisen. Da sich auf der anderen Seite Fälle hinzugesellen, wo trotz hochgradiger Zerstörung des Pankreas (z. B. durch Karzinom) kein Diabetes fand, so sind wir zu den Annahmen gezwungen:

1. Der Einfluß des Pankreas auf den Kohlenhydratstoffwechsel ist an spezifische Funktionen der Drüse gebunden, deren Störung wir durch unsere bisherigen anatomischen Untersuchungsmethoden nicht nachweisen können.

2. Der Einfluß des Pankreas auf den Kohlenhydratstoffwechsel kann normal bleiben, wenn nur wenig von der Drüse erhalten ist (cf. S. 40), vorausgesetzt, daß das übrig bleibende Gewebe seine darauf bezüglichen spezifischen Funktionen bewahrt hat.

An dieser Formulierung der bisherigen Erfahrungen wird auch nichts geändert, wenn es der pathologischen Anatomie gelingen sollte, die von E. Opie und Ssobolew (139a) unabhängig von einander aufgestellte Theorie als Tatsache festzulegen, daß der Einfluß der Drüse auf den

Kohlenhydratstoffwechsel nicht an das ganze Organ, sondern nur an die sogen. Langerhansschen Inseln gebunden ist. Diese werden nach der neuen Theorie als eine in das übrige Pankreasgewebe eingeschachtelte Blutgefäßdrüse mit interner Sekretion aufgefaßt. Die Frage ist im Fluß. Dem vortrefflichen Referate E. Sauerbeck's, das sie bejaht, stehen schon wieder einige Arbeiten gegenüber, die zu erneuter Kritik auffordern [K. J. Karakascheff, G. Herxheimer, Reitmann, C. Gutmann (140)]. Die Frage ist so sehr anatomischer und embryologischer Natur, daß hier nicht weiter darauf eingegangen werden kann.

Ob außer dem Pankreas noch ein anderes Organ Fernwirkungen auf den Abbau der Kohlenhydrate ausübt, wurde schon von O. Minkowski eingehend erörtert. Die verneinende Antwort, zu der ihn sorgfältige experimental-kritische Studien führten, kann heute nicht mit gleicher Bestimmtheit aufrecht erhalten werden.

F. Nebennieren-Diabetes.

F. Blum (141) entdeckte in den Nebennieren eine Substanz, die, in den Kreislauf gebracht, schon in höchst geringen Mengen Glykosurie hervorzurufen vermag. Die Glykosurie der Versuchstiere war vorübergehend, konnte die Einspritzung des Nebennierensaftes aber immerhin einige Tage überdauern. C. A. Herter und A. Richards, Herter und A. J. Wakeman, Ch. H. Vosbourgh, Ed. Aronsohn (142) zeigten, daß die glykosurieerzeugende Substanz identisch mit dem inzwischen aus der Nebenniere und auch durch Synthese dargestellten Adrenalin (Suprarenin) sei. Bei der so entstehenden Glykosurie, die man auch beim Menschen unter therapeutischem Gebrauch von Adrenalininjektionen auftreten sieht — ich selbst beobachtete einen solchen Fall[1]) — ist der

1) Bei dem 30jährigen Patienten M. wurden wegen chronischen Oedems des linken Unterschenkels (entstanden nach langem Liegen eines Gipsverbandes) Adrenalin-Injektionen gemacht.

Vom	12. Nov. 1903	bis	15. Nov.	täglich	0,5	mg	Adrenalin
„	16. „	„	25. „	„	1,0	„	„
„	26. „	„	5. Dez.	„	1,5	„	„
„	8. Dez.	„	15. „	„	1,0	„	„
„	16. „	„	18. „	„	1,5	„	„
„	19. „	„	27. „	„	2,0	„	„
„	1. Jan. 1904	„	4. „	„	1,5	„	„
„	5. „	„	7. „	„	2,0	„	„

Schon am 15. Nov. erschienen Spuren von Zucker; bis zum 15. Dez. traten sie nur an vereinzelten Tagen auf, und die Zuckermenge blieb zu gering, um quantitativ bestimmt werden zu können. Von da an kehrte die Glykosurie täglich wieder und erhob sich (unter 1,5—2,0 mg Adrenalin) allmählich bis auf 1,0—2,0 %. Die Zuckerreaktion begann etwa $1^1/_2$ Stunden nach der Adrenalininjektion und verschwand nach 2—4 Stunden wieder. Als der Patient dann gleichzeitig mit dem Adrenalin 100 g Rohrzucker in 300 ccm Wasser gelöst erhielt, stiegen die Zuckerwerte bis auf 4,1 %. Auch jetzt dauerte die Glykosurie niemals länger als 2—4 Stunden. Nach Abschluß der Adrenalinbehandlung war es auf keine Weise, selbst nicht durch maximale Brot- oder Zuckerzufuhr möglich, bei dem Patienten Zucker in den Urin zu treiben.

Blutzucker erhöht [G. Zülzer, L. Metzger, Herter und Wakeman, Vosbourgh und Richards (143)]. Beim Diabetiker vermehrt Adrenalin die Glykosurie (D. Noel-Paton).

Herter und seine Mitarbeiter Vosburgh und Richards verweisen die Adrenalinglykosurie in die große Gruppe der hepatogenen Formen (direkte chemische Reizung der Leberzellen); das aus der Leber abfließende Blut ist mit Zucker angereichert.

Eine in vielen Punkten mit der Adrenalinglykosurie übereinstimmende Zuckerausscheidung tritt bei Tieren nach Piperidinvergiftung auf. Sie soll aber nach F. U. Underhill (142a) durch Lähmung des respiratorischen Zentrums und mangelhafte Sauerstoffversorgung der Gewebe bedingt sein (entsprechend der dyspnoetogenen Glykosurie Araki's).

Zwischen Pankreas und Nebennieren besteht ein gewisser Gegensatz. Beim Pankreas führt die Unterdrückung einer Funktion zur Störung des Zuckerhaushaltes, bei den Nebennieren bringt die gesteigerte Abgabe einer Substanz (gesteigerte Funktion?) die Glykosurie hervor. Letzteres wird durch hübsche Experimente Herter's bewiesen: es genügte im Tierexperiment die Nebennieren, ohne sie zu verletzen, mit den Fingern auszudrücken, um schon sofort eine Glykosurie zu erwecken. Auch eine andere Erfahrung des gleichen Forschers scheint den Antagonismus zwischen den beiden Drüsen darzutun: Wenn einem Tier mit dem Pankreas gleichzeitig die Nebennieren exstirpiert werden, so steigt die Glykosurie nicht so hoch, wie man sie bei einfacher Pankreas-Exstirpation beobachtet. Dies genügt freilich noch nicht für den Beweis, daß beide Organe in einer dauernden physiologischen Wechselwirkung zueinander stehen.

Offenbar haben wir es bei der Adrenalinwirkung mit einer toxischen Glykosurie zu tun. Herter nimmt eine toxische Beeinflussung des Pankreas an. Ob aber die Nebennieren für den menschlichen Diabetes irgend eine Bedeutung besitzen, wissen wir noch nicht. Wenn F. Blum und nach ihm andere die Beteiligung der Nebennieren für den sogen. Bronzediabetes annehmen, so haben sie sich mit dieser Hypothese doch schon recht weit vom Boden der Tatsachen entfernt. Zwischen der von Zerstörung der Nebennieren abhängigen Bronzekrankheit (Morbus Addisonii) und den klinischen Erscheinungen des Bronzediabetes (Komplikation des Diabetes mit Hämatolyse, Leberzirrhose, Milztumor, Ablagerung eisenhaltigen hämatogenen Pigmentes) stellen einstweilen nicht bekannte Funktionen der Nebennieren, sondern nur die Aehnlichkeit des Wortbildes die verbindende Brücke dar.

Erwähnenswert ist, daß Blum angibt, in einigen seiner Experimente „den Uebergang von Fett in Kohlenhydrat mit aller Deutlichkeit erwiesen zu haben". Obwohl ich — vielleicht nachdrücklicher als irgend ein anderer — auf dem Standpunkt stehe, daß Fette zur Kohlenhydratbildung herangezogen werden können (cf. S. 33), kann ich den Versuchen von Blum doch keine Beweiskraft nach dieser Richtung zusprechen. Dieselbe bricht zusammen, sobald man den von E. Pflüger

aufgestellten kritischen Maßstab für die Kohlenhydrat-Neubildung an diese Versuche anlegt.

Nach Aronsohn wird die Adrenalin-Glykosurie durch eintretendes Fieber aufgehoben. Dies wird von A. Ellinger und A. Seelig bestritten. Nur dann werde durch infektiöses Fieber die Adrenalin-Glykosurie vermindert oder unterdrückt, wenn gleichzeitig die Nierenfunktion geschädigt sei (z. B. im agonalen Studium der Versuchstiere). Nierenschädigung allein, ohne Fieber und Infektion, habe die gleiche Wirkung (142 b).

G. Akromegalie-Diabetes.

Nachdem in den letzten Jahren das eigenartige Krankheitsbild der Akromegalie bekannt geworden, muß die außerordentliche Häufigkeit einer Komplikation dieser Krankheit mit Diabetes mellitus auffallen. Dies kommt so oft vor, daß man an einem inneren Zusammenhang nicht zweifeln kann. M. Loeb (144) hat wohl als erster darauf hingewiesen, daß Geschwülste der Hypophysis manchmal Melliturie nach sich ziehen. Bezüglich der Häufigkeit des Zusammentreffens sei auf die klinischen Handbücher verwiesen. Besonders hervorzuheben sind die Arbeiten von D. v. Hansemann, A. v. Strümpell, Naunyn, M. Loeb, W. Schlesinger, Sternberg, A. Lorand, C. Achard und M. Loeper, H. Salomon (145).

Aus eigener Erfahrung möchte ich berichten, daß unter den fünf Fällen von Akromegalie, die ich in den letzten Jahren sah, 4 mit Diabetes behaftet waren. Der Diabetes war lange nach Beginn der akromegalischen Veränderungen entstanden; in zwei Fällen unterschied sich der Diabetes in keiner Weise von dem gewöhnlichen Krankheitsbilde desselben. In zwei anderen Fällen machte die Glykosurie zeitweise Schwankungen, die ganz unabhängig von der Nahrungsaufnahme waren und auf das Hineinspielen anderer, nicht analysierbarer Faktoren hinwiesen (neurogene Komponente?, conf. S. 13).

In den Arbeiten über Akromegalie-Diabetes nehmen die Autoren sehr verschiedene Standpunkte ein. Von einigen wird behauptet, daß es sich um zwei völlig voneinander unabhängige Krankheiten handle; dies mag für einige Fälle zutreffen. Die Häufigkeit des Zusammentreffens sollte aber vor einem so seichten Urteil warnen. Andere betonen die Druckwirkung des Hypophysistumors auf das Gehirn (besonders M. Loeb) und sehen in dem Akromegalie-Diabetes den Typus einer chronischen neurogenen Glykosurie (Druckwirkung auf den 4. Ventrikel, die Umgebung des 4. Ventrikels). Wieder andere (besonders Lorand) behaupten eine Wechselwirkung zwischen der als Blutgefäßdrüse mit interner Sekretion aufzufassenden Hypophysis und dem Pankreas. Die Störung der internen Sekretion in der Hypophysis (Uebersekretion oder Untersekretion?) soll die interne Sekretion des Pankreas vermindern.

Wir stehen hier vor einer Reihe von Hypothesen, deren Bearbeitung im Fluß ist. Es sind zu wenig Tatsachen bekannt, um jetzt schon darauf näher einzugehen.

II. Der Energieumsatz.

In 7 tägiger Beobachtung hatten Pettenkofer und C. Voit (146), unter Anwendung ihres großen Respirationsapparates, die O_2-Aufnahme und CO_2-Abgabe bei einem Kranken mit schwerem Diabetes ermittelt. Es wurden 34 Kalorien pro Körperkilo verbraucht. O_2-Aufnahme, CO_2-Abgabe und Wärmebildung waren, auf das Körpergewicht berechnet, ebenso groß wie beim Gesunden. Die Autoren hatten in ihrer ersten Publikation die Resultate unrichtig gedeutet und sich dahin ausgesprochen, daß beim Diabetiker enorme Herabsetzung der Oxydationen zu finden sei. Dasselbe hat später Livierato (147) auf Grund eigener, aber nicht einwandsfreier Versuche behauptet. Später ist von Fr. Lehmann und W. Ebstein (148) ein dem Voit-Pettenkoferschen Versuche ähnlicher an einem Diabetiker ausgeführt worden[1]. Es ergab sich eine Kohlensäureabgabe von 11,02 g pro Kilo und Tag; bei Voit betrug die Zahl 11,5 g — also eine bemerkenswerte Uebereinstimmung. Den Sauerstoffbestimmungen von A. Robin und M. Binet (149) steht eine Fülle von Bedenken entgegen; sie können hier nicht berücksichtigt werden[2].

Umfangreichere Versuche zur Bestimmung der Oxydationsgröße des Diabetikers sind mit dem Zuntz-Geppertschen Respirationsapparat ausgeführt (Technik und Tragweite solcher Bestimmungen cf. Physiol. Teil dieses Werkes S. 198 ff.). Die viel zitierten Versuche von W. Weintraud und E. Laves (151) müssen ausscheiden, da sie weder im nüchternen Zustand noch bei völliger Körperruhe vorgenommen sind und den Anforderungen der Methode nicht entsprechen. Die einwandsfreien Gaswechselbestimmungen von H. Leo, R. Stüve, O. Nehring und E. Schmoll, A. Magnus-Levy (152) ergaben folgende Nüchternwerte für Sauerstoffzehrung:

	pro Kilo u. Minute	
Fall 1	4,01 ccm	(H. Leo)
„ 2	3,87 „	„
„ 3	2,84 „	„
„ 4	3,47 „	„
„ 5	4,26 „	„
	4,04 ccm	(R. Stüve)

1) Seltsamerweise deutet W. Ebstein, von seiner Theorie befangen, diesen Versuch anders. Er behauptet an verschiedenen Stellen seiner Schriften (150), daß durch den Versuch die verminderte Kohlensäureproduktion bezw. Oxydationsenergie des Diabetikers nachgewiesen sei. Der gefundene Tageswert für CO_2 (687,8 g) erscheint aber nur dann niedrig, wenn man ihn mit der Kohlensäureproduktion eines vollgewichtigen Mannes vergleicht. Auf das Körpergewicht des Patienten (62,5 Kilo) bezogen, ist der Wert aber völlig normal. Ebstein hat das übersehen.

2) Kritik bei Magnus-Levy (152).

	pro Kilo u. Minute	
Fall S	4,47 ccm	(Nehring und Schmoll)
„ W	3,70 „	„ „
Fall 1 (mager	4,67 ccm	(A. Magnus-Levy)
„ 2 (nur 33,8 kg!) . .	5,17 „	„
„ 4 (fettleibig) . . .	2,82 „	„
„ 5	3,88 „	„

Mit Ausnahme des dritten Falles von Leo und des vierten von Magnus-Levy war der Sauerstoffverbrauch bei allen Kranken (teils leichte, teils schwere Formen der Glykosurie) normal — jedenfalls nicht herabgesetzt. In jenen beiden Fällen handelte es sich um fettleibige Menschen, und darin findet der niedrige O_2-Wert (pro Kilo berechnet) eine genügende Erklärung (cf. S. 279 und Kapitel Fettsucht).

Hierzu gesellen sich die vergleichenden Versuche M. Kaufmann's (153) über den O_2-Verbrauch des normalen und des pankreas-diabetischen Hundes. Er fand keine Unterschiede. Das Gleiche hatten schon vorher Weintraud und Laves (154) festgestellt (O_2-Verbrauch des Hundes pro Kilo und Minute vor der Pankreasexstirpation 13,35 ccm, nach derselben 13,41 ccm).

Entgegen den Tatsachen, die sich aus dem Gaswechsel ableiten, wird von manchen Klinikern behauptet, daß in schweren Fällen von Diabetes das wahre Nahrungsbedürfnis geringer sei als normal; mit anderen Worten, es wird eine Verminderung des Kalorienverbrauchs angenommen. Wirklich erwiesen scheint mir das nur in einem Falle von Weintraud (155), wo in 67 tägiger Beobachtung das Körpergewicht um 6,5 kg stieg, obwohl die Kost nur ca. 25 Kalorien pro Körperkilo zuführte. Weintraud selbst ist weit entfernt, diese Erfahrung zu verallgemeinern. Es handelte sich um einen höchst elenden Kranken (Anfangsgewicht 49 kg); wir haben früher gesehen, daß in vereinzelten Fällen — auch ohne Diabetes — eine so ungewöhnlich niedrige Einstellung des Kalorienumsatzes tatsächlich vorkommt (cf. Bd. I, 484). Eine solche Ausnahme scheint hier vorgelegen zu haben. Als der Ernährungszustand sich gebessert hatte, hob sich bei dem Patienten der Kalorienverbrauch auf normale Höhe[1]).

Wenn aber R. Kolisch und W. Schlesinger (156) diese Erfahrung verallgemeinern, so muß dem widersprochen werden. Bei Kolisch finden sich keine Zahlen. Die Berechnungen Schlesinger's sind durchaus nicht einwandsfrei; es kommen bei den gleichen Kranken so ungeheure Schwankungen des berechneten Kalorienumsatzes vor und so abnorme Werte (z. B. beim gleichen Kranken einmal 10,2 und bald darauf 49 Kalorien pro Kilo und Tag), daß weittragende Schlüsse nicht statthaft sind. Dem gegenüber betonen v. Noorden, G. Lusk, F. Voit, B. Naunyn, F. Hirschfeld, Magnus-Levy u. A., daß das Kalorienbedürfnis des

1) Cf. ausführliche Besprechung des Falles bei Magnus-Levy (Lit. Nr. 152. S. 90).

Diabetikers dem des Gesunden gleichkomme, bezw. es übertreffe, wenn man den Zuckerverlust in Rechnung stelle (cf. unten). Ich habe schon in der Diskussion Kolisch gegenüber hervorgehoben (158) und muß es hier wiederholen, daß man nachhaltige Gewichtszunahmen bei Diabetes nur sieht, wenn man ihnen mindestens so viele nutzbare Kalorien zuführt, wie man unter gleichen äußeren Verhältnissen beim Gesunden benötigte. Es steht mir darüber eine — sensu strictiore — tausendfältige Erfahrung zu Gebote.

Wir müssen — vereinzelte Ausnahmen zugegeben — auf dem durch die Respirationsversuche und die allgemeine klinische Erfahrung angewiesenen Standpunkte verharren, daß der Energieverbrauch des Diabetikers von dem des Gesunden nicht abweicht. Unter dieser Voraussetzung läßt sich der Nahrungsbedarf leicht berechnen, am besten an der Hand eines Beispiels:

Ernst F., 46 Jahre alt; guter Ernährungszustand, 65 kg schwer. Leichte Beschäftigung. Das Nahrungsbedürfnis war mindestens einzuschätzen auf 65 × 35 = 2275 Kalorien. Er nahm 6 Tage lang täglich auf:

Eiweiß . . .	102 g	418	Kalorien
Fett	206 g	1916	„
Kohlenhydrate.	80 g	328	„
		2662	Kalorien.

Der Patient schied durchschnittlich täglich aus:

Glykose . . .	170 g	636	Kalorien
Oxybuttersäure	26 g	118	„ (inkl. Azeton)
		754	Kalorien.

Er verlor also durch den Harn 754 Kalorien, die für einen Nicht-Diabetiker nutzbar gewesen wären. Die gebotene, an und für sich reich bemessene Nahrung hatte für ihn höchstens einen Nutzwert von 1908 Kalorien — wahrscheinlich weniger, weil das durch die Lungen abgeatmete Azeton nicht gemessen und als Verlust berechnet worden ist. Da wir das Nahrungsbedürfnis auf 2275 Kalorien einschätzten, so ergibt sich ein tägliches Defizit von 2275 — 1908 = 367 Kalorien.

Der Körper mußte also, um den Ansprüchen der Arbeitsleistung und dem Wärmebedürfnis gerecht zu werden, täglich eigne Substanz im Werte von 367 Kalorien zusetzen. Wenn wir dies auf Fett berechnen, so bedeutet es einen täglichen Verlust von ca. 40 g Fett. Der Patient wäre — die Fortdauer gleicher Verhältnisse vorausgesetzt — allmählicher Abmagerung anheimgefallen, bis er auf einen Ernährungszustand gelangte, für den die dargebotene Kost ausreichte.

Wir sehen, der Diabetiker muß, um nicht abzumagern, entweder eine gemischte Nahrung nehmen, die die Erhaltungskost eines Gesunden übertrifft (und zwar um den Wert der durch Zucker- und Azetonkörper-Ausscheidung abfließenden Energie), oder er muß die seinem Energiebedarf entsprechende Nahrung so zusammensetzen, daß Zuckerverluste

erheblichen Grades vermieden werden. Er wird durch die Lage der Dinge damit in der Hauptsache auf Eiweißkörper und Fette angewiesen.

Wir verstehen jetzt das auffallende Nahrungsbedürfnis, die Polyphagie der Diabetiker. Der Zuckerkranke, dessen Nahrung nicht durch ärztlichen Rat geregelt, ißt große Mengen, darunter auch viel Kohlenhydrate. Der „Magenhunger" wird zwar für den Moment gestillt, aber er meldet sich bald wieder, denn der „Gewebehunger" wird nicht befriedigt. Der Heißhunger des Diabetikers schwindet aber sofort, wenn die nutzlosen Kohlenhydrate eingeschränkt und durch ausreichende Mengen von Eiweiß und Fett ersetzt werden. Dann kommt mit der Polyphagie die Abmagerung der Kranken zum Stillstand.

Ueber die Besonderheiten des respiratorischen Quotienten bei Diabetes cf. S. 31.

III. Der Eiweissumsatz.

Vom Diabetes weiß man seit langem, daß die Eiweißzersetzung ganz ungewöhnlich hohe Werte erreichen kann. 30—40 g N im Harn sind oftmals angegeben, namentlich aus früherer Zeit, wo man die Zuckerkranken stärker mit Eiweiß fütterte, als jetzt — auf die Warnungen von R. Kolisch, A. Lenné, Naunyn, v. Noorden u. a. hin (159) — durchschnittlich üblich ist. Man muß, um das Wesen der hohen N-Ausscheidung zu erkennen, die Fragestellung scharf zuspitzen. Der Diabetiker kann nämlich aus sehr verschiedenen Gründen hohe N-Mengen ausscheiden.

1. Die N-Elimination kann hoch sein, weil der Diabetiker sehr viel mehr Albuminate genießt, als der Gesunde. Wenn seine Kost z. B. bei strenger Cantanischer Fleischdiät 200 g Eiweiß und mehr enthält, so berechnet sich daraus ein N-Umsatz von 32 g und darüber. Solche „Azoturie" kann nicht überraschen.

2. Der Diabetiker scheidet mehr N aus als der Gesunde bei gleicher Kost. Das kann zwei Ursachen haben:

a) N-Verluste durch Unterernährung: der Eiweißzerfall stellt sich höher ein als beim Gesunden, weil letzterer durch Verbrennung der genossenen Kohlenhydrate eine mächtige Schutzwehr für den Eiweißbestand errichtet — der Diabetiker aber einen großen Teil der zirkulierenden Kohlenhydrate, ohne ihre potentielle Energie auszunutzen, unverbrannt ausscheidet. Schon C. v. Voit stellte dies klar (160). Die Bedingungen, unter denen der Diabetiker lebt, lassen sich beim Gesunden nachahmen, indem man die Kohlenhydrate seiner Nahrung um die Summe vermindert, welche der Kranke im Harn verliert. In der Tat hat Gr. Lusk (161) gezeigt, daß unter diesen Umständen die Eiweißzersetzung des Gesunden nicht hinter derjenigen des Diabetikers zurückbleibt. Auch die unter v. Noorden's Leitung angestellten Versuche von K. Miura und B. Kayser (162), ferner einige Beobachtungen von F. Hirschfeld (163) lehrten das gleiche. Der Anstieg der Eiweißzersetzung, vom Aus-

fall der Kohlenhydrate und daraus sich ergebender Unterernährung abhängig, ist kaum als pathologisch zu bezeichnen. Er ist zwar eine mit dem Wesen der Krankheit verbundene Erscheinung, aber immerhin nur die Folge der bekannten Beziehungen, die zwischen Kohlenhydrat- und Eiweißzersetzung physiologischerweise herrschen.

Wahrscheinlich ist nun, wie ich schon in meinem Lehrbuch (S. 389) aussprach, in fast allen Fällen von Diabetes, wo man mehr N im Harn als in der Nahrung fand, und wo mehr N ausgeschieden wurde als von gesunden Kontrollpersonen, ausschließlich der Unterernährung die Schuld beizumessen. Als Beispiel analysiere ich kurz den oben erwähnten Versuch (S. 48). Der Kranke genoß zwar eine Nahrung von 2662 Kalorien Energiewert, und ein Gesunder hätte sich damit unzweifelhaft ins N-Gleichgewicht gesetzt, wahrscheinlich sogar N zurückbehalten. Für den Diabetiker brachte die Nahrung aber ein Defizit von 367 Kalorien, und insbesondere schieden im Stoffwechsel des Kranken die den Eiweißbestand so mächtig schützenden Kohlenhydrate gänzlich aus. Es wurden ihm höchstens 29 Kalorien pro Kilo nutzbar. Die N-Bilanz gestaltete sich folgendermaßen:

Einfuhr an 6 Tagen	97,8 g N
Ausfuhr im Harn an 6 Tagen	102,8 „
Ausfuhr im Kot an 6 Tagen .	6,8 „
	— 11,8 g N (ca. 2 g pro Tag).

Es handelte sich um einen mäßigen Grad von Unterernährung. Der N-Verlust konnte nicht überraschen.

Zahlreiche ältere und neuere Versuche ergeben ähnliche Resultate [C. Gähtgens, F. Voit, Weintraud, W. Pautz, M. Borchardt und H. Finkelstein, M. Lauritzen, H. Lüthje u. A. (164)].

In umgekehrter Richtung werden diese Erfahrungen dadurch erhärtet, daß es — nach Maßgabe von Stoffwechselversuchen — nicht schwer ist, den Eiweißbestand des Diabetikers zu behaupten und zu erhöhen, so lange der Kranke eine die Erhaltungskost erreichende oder übertreffende Summe nutzbarer Kalorien zuführt [Beobachtungen von v. Mering, v. Noorden, Weintraud, H. Lüthje u. A. (165)]. Sogar bei einer Kalorienzufuhr, die unter dem normalen Durchschnitt liegt, können Diabetiker — sobald sie in rationelle Kostverhältnisse, mit Beschränkung der Kohlenhydrate eintreten — willig Stickstoff ansetzen [G. Ajello und E. Cacace (165)]. Im gleichen Sinne spricht die von mir oft gemachte Erfahrung, daß man Diabetiker lange Zeit — bei ausreichender Kalorienzufuhr — mit Eiweißmengen im N-Gleichgewicht halten kann, die weit unterhalb des normalen Durchschnittsmaßes liegen. Z. B. blieb ein Diabetiker (70 kg, mittelschwere Form der Glykosurie) drei Wochen lang im N-Gleichgewicht, während er täglich nur 60 g Eiweiß und 250 g Fett, dazu das wenige in grünen Gemüsen enthaltene Kohlenhydrat nahm (abgewogene Nahrung, Urin- und Kotanalysen). Lüthje (95) hat gezeigt, daß man dem Diabetiker sogar ganz kolossale

Mengen von N anmästen kann (bei einem Kranken binnen 5 Wochen 395 g N!). Ich kann das bestätigen; z. B. sah ich einen stark heruntergekommenen Diabetiker in 18 Tagen 124 g N retinieren. Es bestand keine Nephritis. Der Kranke genoß täglich 110 bis 115 g Eiweiß, und der nutzbare Kalorienwert (also nach Abzug der als Glykose und Azetonkörper ausgeschiedenen Energie) betrug 45—50 Kalorien pro Kilo.

b) N-Verluste durch toxogenen Eiweißzerfall. Vielleicht sind im Körper noch andere Kräfte wirksam, die in spezifischer Weise das Zellprotoplasma angreifen. Während wir die durch Glykosurie veranlaßten N-Verluste als physiologische bezeichnen mußten, würde es sich bei diesen Vorgängen um eine wahrhaft pathologische Eiweißzersetzung handeln, die der im Fieber, bei Phosphorvergiftung, bei Leukämie etc. beobachteteten anzureihen wäre: toxogener Eiweißzerfall. Er wäre bewiesen, wenn der Diabetiker N verlöre, obwohl seine Nahrung, nach Abzug der Verluste, für den Gesunden noch zur Behauptung des N-Gleichgewichts ausreichte. v. Mering (165) hat solches einige Male in weit vorgerückten Fällen beobachtet und zwar in jenem Stadium, wo reichliche Ausscheidung von Oxybuttersäure im Harn stattfindet und oft genug das Coma diabeticum sich vorbereitet. Letzteres trägt deutlich das Bild schwerer Intoxikation zur Schau. Es ist verständlich, daß Gifte, die schließlich das Zentralnervensystem tödlich lähmen, vorher unter den Zellen des Körpers starke Verwüstungen anrichten.

Späteren Untersuchungen ist der Nachweis toxogenen Eiweißzerfalls im Coma nicht wieder gelungen [A. Magnus-Levy, H. Lüthje (166)]; ein Fall, den E. Münzer und A. Strasser (167) so deuteten, ist nicht beweisend; denn es bestand gleichzeitig Lungenabszeß mit Fieber, was zur Erklärung des toxogenen Eiweißzerfalles hinreicht. Ich möchte den negativen Befunden nicht allzu große Bedeutung beilegen; es könnte sich um prämortale N-Retention handeln, die die Erhöhung des Eiweißzerfalls verdeckt.

Andererseits sind einige Beobachtungen bekannt, wo auch außerhalb des Comas die N-Bilanz sich so einstellte, daß wenigstens mit der Möglichkeit toxogenen Eiweißzerfalls gerechnet werden muß [E. Wegeli, A. Hesse (168)]. Nach meinem Urteil sind die meisten der publizierten Stoffwechselversuche an Diabetikern nicht recht zur Beantwortung der Frage geeignet. Auf andere Fragen gerichtet, befriedigen sie nicht völlig die scharfen Bedingungen, welche man an solche Versuche stellen muß. Wo die Anordnung des Versuches einwandsfrei war, ließ sich allerdings toxogener Eiweißzerfall nicht mit Bestimmtheit nachweisen (cf. oben). Dennoch stellt die klinische Beobachtung sein Vorkommen sicher. Wir sehen oft, daß Diabetiker, nachdem sie sich Jahre und Jahrzehnte leidlich bei Kräften gehalten, schließlich doch trotz reichlichster Ernährung verfallen, und wenn auch das Fettpolster einigermaßen standhält, hochgradige Atrophie der gesamten Muskulatur aufweisen. Es ist etwas da, was trotz reichlichster Eiweiß- und Kalorienzufuhr (natürlich nach Abzug des Harnzuckers berechnet) unerbittlich

an dem Muskelprotoplasma zehrt und dem Wiederaufbau der Muskeln energischen Widerstand entgegensetzt. Ich habe öfters nachweisen können, daß in solchen Fällen 100 g N und mehr (theoretisch entsprechend 3 kg Muskelfleisch!) im Körper retiniert wurden, und doch waren die Muskeln nachher noch ebenso schlaff wie vorher. Im Hinblick auf diese klinischen Tatsachen, die ja einstweilen nur einen Fingerzeig für spätere Untersuchungen abgeben sollen, muß man doch sagen: es ist zwar beim Diabetiker kein pathologischer N-Verlust nachgewiesen, und es ist relativ leicht, bei ihm eine N-Mast zu erzielen, aber der toxogene Protoplasmazerfall ist damit nicht ausgeschlossen, und es ist beim Diabetiker noch mehr als beim Gesunden zweifelhaft, ob die gewaltsame N-Mästung wirklich die Bedeutung einer Eiweißmast oder gar einer Fleischmast hat. Neuerdings wurde ja auch, freilich nicht bei einem Diabetiker, durch Kombination der Mästung mit Gaswechselbestimmungen, von F. Dengler und L. Mayer (168a) der wichtige biologische Beweis geliefert, daß die durch Eiweiß und N-freie Nahrung gewaltsam angemästete Stickstoffsubstanz mit einer wahren Fleisch- oder Protoplasmaanreicherung nichts zu tun hat (cf. Bd. I, S. 556 ff.). Auch Lüthje (95) äußert schon diese Zweifel; seine Erfahrung, wie schnell der angemästete N wieder dahinschwinden kann, nötigten dazu.

Einige weiter unten erwähnte Tatsachen (erhöhte Purinkörperausscheidung) lassen sich so deuten, als ob in schweren Fällen von Diabetes starker Kernzerfall eintreten kann.

IV. Die Kohlenhydrate des diabetischen Harns.

Der Zucker, den wir im Sinne haben, wenn von Diabetes mellitus gesprochen wird, ist Traubenzucker. Erst seit kurzer Zeit weiß man, daß andere Zuckerarten isoliert im menschlichen Harn auftreten können: spontane Laktosurie, Lävulosurie, Pentosurie. Die erste findet sich im physiologischen Teil des Werkes besprochen (cf. S. 412); den beiden anderen ist ein eigenes Kapitel gewidmet, da sie — im Gegensatz zur Laktosurie — zwar krankhafte Stoffwechselanomalien sind, vom Diabetes mellitus aber sich scharf absondern. Wenigstens gilt dies von der Pentosurie, während die Lävulosurie eine volle Selbständigkeit wohl nicht bewahren wird.

Die letzten Jahre haben klargestellt, daß auch im Diabetes der Traubenzucker nicht eine so ausschließlich beherrschende Stelle einnimmt, wie man früher glaubte. Teils spontan, teils unter bestimmten Ernährungsbedingungen treten andere Zuckerarten neben Glykose in den diabetischen Harn über.

A. Verschiedene Kohlenhydrate.

1. Lävulose.

Von den Fällen reiner Lävulosurie, für deren Vorkommen J. Seegen und E. Külz (169) die ersten zuverlässigen Belege brachten, ist hier abzusehen. Als Begleiterscheinung der diabetischen Glykosurie und un-

abhängig vom Fruchtzuckergenuß (cf. unten S. 54) war die Lävulosurie nur vereinzelt beschrieben [Czapek-Zimmer, R. May u. A. (170)], bis H. Rosin und L. Laband (175) auf Grund sorgfältiger und einwandsfreier Untersuchungen ihr häufiges Vorkommen dartaten. Teils waren es Spuren, nur durch Seliwanoffsche Reaktion nachzuweisen, teils erhebliche Mengen (0,3—1,2 %), die bis zu $^1/_5$ oder $^1/_4$ des gesamten im Harn anwesenden Zuckers ausmachten. A. Lion, L. Schwarz, F. Umber, G. Graul bestätigten dies (172). Ich schließe mich auf Grund von Untersuchungen bei etwa 100 Diabetikern dem mit der Beschränkung an, daß in leichteren Fällen eine sichere Lävulosereaktion des Urins äußerst selten ist; bei schwerem Diabetes fällt die Seliwanoffsche Reaktion — mit allen Kautelen ausgeführt — in der Regel stark positiv aus. Wenn die Glykosurie unter diätetischer Behandlung sinkt, wird auch die Lävulosereaktion schwächer und verschwindet meistens, wenn die Glykosurie sich dem Nullpunkt nähert. So hohe Werte für Lävulose, wie Rosin und Laband fanden, und wie auch Umber für einzelne Fälle angibt, scheinen mir aber doch zu den Ausnahmen zu gehören. Wo Lävulose im Harn, war sie auch im Blute zu erwarten. Rosin wies sie dort bei Zuckerkranken nach, nachdem schon früher M. Pickardt auf meiner Krankenabteilung, ferner H. Strauß, C. Neuberg[1]) gezeigt hatten (173), daß Lävulose auch in den Säften des Nichtdiabetikers kein ungewöhnlicher Bestandteil ist. Wahrscheinlich hat W. Schlesinger Recht, wenn er meint, daß der teilweise Uebergang von Glykose in Lävulose, der außerhalb des Organismus bei alkalischer Reaktion sehr leicht erfolgt (Lobry de Bruyn und A. v. Ekenstein), etwas Normales sei (174). Wenn Lävulose dann neben Traubenzucker im Harn erscheint, so würde eine Störung des Stoffwechsels vorliegen, die zwar dem Diabetiker nicht fremd ist, gegenüber der einfachen Glykosurie aber eine Steigerung bedeutet (cf. S. 23).

Das soeben Geschilderte muß als spontane Lävulosurie der Diabetiker bezeichnet werden, denn sie tritt unabhängig von Lävulosezufuhr auf; in meinen Fällen wenigstens hatten die Patienten keinerlei Nahrungsmittel genossen, die Fruchtzucker enthielten. Daneben gibt es noch eine alimentäre Lävulosurie der Diabetiker.

Wie Külz (175) zuerst nachwies, wird im allgemeinen Lävulose (und sein Polysaccharid Inulin) vom Diabetiker viel besser vertragen, als Amylum, Rohrzucker, Traubenzucker. Man findet z. B. häufig nach 50 g Lävulose den Harn zuckerfrei, nach den gleichen Mengen Amylum oder Rohrzucker enthält er aber 6 bis 10 g Zucker und mehr. Im Prinzip haben alle Autoren die Külzsche Entdeckung bestätigt [K. Bohland, J. B. Haycraft, Gr. Stewart, H. Brunotte, P. Palma, S. Solis-Cohen, v. Mering, v. Noorden, C. A. Socin, E. de Renzi

1) Die Methoden und Ergebnisse der Neuberg-Straußschen Arbeit werden neuerdings von R. Ofner lebhaft angegriffen. (Ueber den Nachweis von Fruchtzucker in menschlichen Körpersäften. (Zt. phys. Ch. 45. 359. 1905.)

und E. Reale, W. Hale White und K. Grube, L. Lindemann und R. May, Naunyn, E. Külz und Th. Rumpf (176)]. Der Unterschied ist aber nur ein gradueller. Bei längerer Dauer der Lävulosefütterung (d. h. ca. 3 bis 5 Tage) bleibt der Einfluß der Lävulose auf die Zuckerausscheidung nicht mehr wesentlich hinter dem der anderen Zuckerarten zurück [C. A. Socin, Naunyn, K. Bohland, P. Palma, v. Noorden (cf. S. 24)]. Was dann ausgeschieden wird, ist zum größten Teil Traubenzucker. Dieser stammt wahrscheinlich aus dem Leberglykogen, welches aus dem Fruchtzucker gebildet war (cf. S. 23). Daneben erscheint häufig Lävulose (alimentäre Lävulosurie); ihre Menge übersteigt aber kaum den zehnten bis achten Teil des Traubenzuckers, der durch die Lävulosefütterung in den Harn getrieben ist. Nach meinen Beobachtungen wird ausnahmslos zunächst, wenn der schädliche Einfluß der Lävulose auf den Harn beginnt, nur Traubenzucker ausgeschieden; erst bei längerer Fortdauer oder bei ungewöhnlich hoher Zufuhr wird Lävulose neben dem Traubenzucker quantitativ nachweisbar. Dies stimmt mit der früheren Bemerkung, daß Lävulosurie eine stärkere Stoffwechselstörung anzeigt, als einfache Glykosurie. Ueber die theoretische Bedeutung des Verhaltens der Lävulose cf. S. 15 u. 22.

2. Rohrzucker.

Rohrzucker ist im diabetischen Harn nicht gefunden. Ob er dort auftritt, wenn sehr große Mengen aufgenommen werden, ist unbekannt. Entsprechend seiner Zusammensetzung aus Glykose + Lävulose soll Rohrzucker nach E. Külz (63) viel schwächer auf die Glykosurie einwirken, als Amylum und Glykose; er soll die Mitte halten zwischen Lävulose und Glykose. Die praktische Erfahrung hat dies nicht bestätigt; Külz scheint die schädliche Wirkung des Rohrzuckers unterschätzt zu haben [v. Noorden, B. Naunyn (177)]. Ich verfüge über eine interessante Beobachtung, die auch in diesem Sinne spricht; es wurde dabei u. a. Rohrzucker mit der Summe seiner beiden Komponenten verglichen.

Der Patient litt an der leichten Form der Glykosurie. Bei strenger Diät schied er nie Zucker aus. Die einzelnen Zuckerarten wurden in Mengen von 100 g an zwei aufeinander folgenden Tagen gegeben, je die Hälfte um 8 und 10 Uhr morgens; im übrigen war die Diät eine durchaus strenge. Vor jeder neuen Versuchsperiode wurde ein Tag strenger Diät eingeschaltet. Die Zuckerwerte des Harns geben die Menge an, die in der ganzen je dreitägigen Periode (also nach insgesamt 200 g Zucker) im Harn auftraten.

Kohlenhydrat auf 2 Tage verteilt	Zucker im Harn nach Allihn
200 g Glykose	38 g
200 g Lävulose	—
200 g Amylum	36 g
200 g Rohrzucker	34 g
100 g Lävulose + 100 g Glykose . .	17 g
200 g Laktose	26 g

In diesem Versuche springt das günstige Resultat bei Lävulose in die Augen. Der Rohrzucker schneidet erheblich schlechter ab, als die Summe seiner beiden Komponenten. Das ist bemerkenswert und sollte noch weiter geprüft werden.

Neuerdings berichten sowohl P. A. Teschenmacher wie F. v. Oefele, bei vielen Diabetikern eine überraschende Toleranz für Rohrzucker gefunden zu haben (178).

3. Maltose.

Spontane Maltosurie wurde von le Nobel und von F. van Ackeren in je einem Falle von Pankreasdiabetes mit Steatorrhoe nachgewiesen (179). Die daran geknüpfte Hoffnung, daß man aus dem Auftreten von Maltose einen sicheren Schluß auf schwere Erkrankung des Pankreas ziehen könne, hat sich leider nicht bestätigt.

Ich habe in drei Fällen von sicherem, anatomisch nachgewiesenem Pankreasdiabetes, genau nach van Ackeren's Methode, vergeblich nach Maltose gefahndet.

Neuerdings sind noch einige Fälle spontaner Maltosurie bei Diabetes mellitus (neben Glykosurie) von Lépine und K. Kottmann beschrieben, ohne daß die Bedingungen ihres Auftretens klargestellt werden konnten (180). Auch im Harn diabetischer Hunde (nach Pankreasexstirpation) fanden sie neben reichlich Traubenzucker kleine Mengen Maltose — im Gegensatz zu Minkowski, der beim experimentellen Pankreasdiabetes Maltosurie auch dann vermißte, wenn dem Tier gleichzeitig mit dem Pankreas die Speicheldrüsen exstirpiert waren. Wir haben die Fälle mit positivem Befund einstweilen als seltene Ausnahmen zu registrieren. Im normalen Harn sind — beiläufig bemerkt — Spuren von Isomaltose nachgewiesen [K. Baisch, F. A. Lemaire, F. W. Pavy und R. L. Siau (181)].

Wenn man einem Diabetiker Maltose verabfolgt, so wird sie in dem Maße als Traubenzucker ausgeschieden, wie der Patient die Fähigkeit, Glykose zu verbrennen, eingebüßt hat. Die Maltose selbst wurde nicht im Harn gefunden [P. Palma (176)].

Es gibt aber einzelne Menschen, die eine auffallend geringe Toleranz für Maltose haben, während sie andere Kohlenhydrate nicht nur relativ besser vertragen, sondern sich ihnen gegenüber sogar vollständig normal verhalten. Unter unseren Nahrungsmitteln enthält nur das Bier reichlich Maltose. Ich sah mehrfach Patienten mit der Angabe zu mir kommen, man habe Zucker in ihrem Harn gefunden. Die Anamnese lehrte, daß starker Biergenuß vorausgegangen war, und bei weiterer Prüfung ergab sich, daß die Melliturie nur nach Bier auftrat, während Rohrzucker und jede Quantität Stärkemehl keinen Zucker übertreten ließ. Bei einem Patienten genügte schon $^1/_2$ Liter Bier zur Melliturie, bei anderen bedurfte es erheblich größerer Mengen. Es ist anzunehmen, daß bei diesen Personen die Maltase im Darm oder im Blute unzureichend vertreten ist. Man muß mit solchen Besonderheiten bekannt sein, um nicht eine

harmlose Idiosynkrasie mit einer gefährlichen Krankheit zu verwechseln. Leider wurde versäumt, festzustellen, ob Traubenzucker oder — was ich für wahrscheinlicher halte — unveränderte Maltose in den Harn überging.

4. Laktose.

Spontane Laktosurie kommt nur am Ende der Schwangerschaft und in der Laktationsperiode vor (cf. Bd. I, 411). Ich fand auch bei drei diabetischen Frauen im Wochenbett starke Laktosurie.

Auf die Zufuhr von Milchzucker reagieren Diabetiker nach dem übereinstimmenden Urteil der Autoren viel schwächer als auf Glykose [Worm-Müller, S. de Jong, E. Külz, Bourquelot und Troisier, F. Voit, Naunyn (182)]. Die auffallende und therapeutisch verwertbare Toleranz, die manche Diabetiker gegenüber dem Milchgenuß entwickeln, spricht im gleichen Sinne. Aehnlich wie bei der Lävulose dauert diese Toleranz nicht immer an; bei fortgesetzter Milchdiät sinkt sie oft erheblich, so daß die neuerdings wieder von W. Winternitz und A. Strasser (183) empfohlenen Milchkuren leider nicht allgemeiner Anwendung fähig sind [v. Noorden, Naunyn (177)].

Andererseits gibt es aber, wie ich in Uebereinstimmung mit W. Winternitz bezeugen kann, Diabetiker, die unter ausschließlicher, langsam steigender Milchdiät zu Toleranzwerten gelangen, die weit über den früheren, bei gemischter Diät, hinausgreifen. Man sieht, wie wichtig es ist, nicht zu schematisieren, und wie jeder Fall von Diabetes ein eigenes Studium bedarf. Ich wies a. O. auf die Aehnlichkeit der Milchkuren mit den von mir empfohlenen Haferkuren hin (conf. S. 63).

Der Zucker, der bei Diabetikern nach Laktose im Harn auftritt, ist Traubenzucker, auch wenn nur die zweite Komponente des Milchzuckers, Galaktose, eingeführt wird [F. Voit (184)]. Gibt man aber sehr viel Milchzucker, so tritt auch davon ein Teil in den Harn über. In Uebereinstimmung mit de Jong beobachtete ich dies dreimal nach Aufnahme von je 100 g reiner Laktose und zweimal bei Diabetikern mit schwerer Glykosurie, die einige Tage ausschließlich Milch genossen hatten (täglich $2^1/_2$—3 Liter).

Es gibt auch eine alimentäre Laktosurie bei nicht-diabetischen Kindern (conf. Stoffwechsel im Kindesalter, in diesem Bande). Es ist schon mehrfach das Auftreten von Harnzucker bei magendarmkranken Säuglingen beschrieben worden. J. Grosz stellte fest, daß dieser Zucker rechtsdrehend und nicht gärungsfähig sei; er schloß auf Milchzucker oder ein Spaltungsprodukt desselben. L. Langstein und Fr. Steinitz (184a) identifizierten den Zucker in der Tat als Laktose und Galaktose (bei magendarmkranken Säuglingen, Ernährung an der Mutterbrust). Die Prüfung auf Laktase in den Stuhlgängen ergab, daß es an diesem Ferment nicht mangelte. Auf meiner Krankenabteilung fand mein früherer Assistent G. Zülzer vor 10 Jahren auch bei nicht-darmkranken Kindern im ersten Lebensjahre ansehnliche Mengen von Laktose im Harn, wenn der Nahrung (Milch und Haferschleim gemischt) zur Beförderung des

Stuhlgangs und zur besseren Ernährung Milchzucker (ca. 30 g am Tage) zugesetzt wurde. Wir haben diese Beobachtungen später gelegentlich fortgesetzt und konnten den Zucker sicher als Laktose identifizieren (Reduktion, Polarisation positiv, Nicht-Vergärung mit Saccharomyces apiculatus, Löslichkeit des Osazons in heißem Wasser). Der Harn enthielt manchmal 1 und 2 % Laktose.

5. Glykogen.

Ueber Glykogen im diabetischen Harn cf. S. 19.

6. Pentosen.

Eine ausführliche Würdigung der Pentosurie findet sich an anderer Stelle dieses Werkes. In einer für die Geschichte der Pentosurie höchst wichtigen Arbeit berichten E. Külz und J. Vogel (185), daß bei schwerem Diabetes neben Traubenzucker häufig kleine Mengen von Pentosen im Harn zu finden seien. Sie begegneten ihr auch bei Hunden nach Pankreasexstirpation, selbst dann, wenn die Tiere lange Zeit gehungert hatten. K. v. Alfthan (186), einer der erfolgreichsten Forscher über die Kohlenhydrate des Harns, rechnet die Pentosen zu den stets vorkommenden Bestandteilen des diabetischen Harns. Dies scheint mir doch zu weit gegangen. Wenigstens versagte uns die äußerst empfindliche Bialsche Reaktion in den leichten Fällen fast immer, in den schweren Fällen häufig.

Ueber die Herkunft der bei Diabetes spontan in den Harn übergehenden Pentosen (i-Arabinose) wird die Diskussion so lange ruhen müssen, bis die Abstammung der Pentosen in Fällen reiner Pentosurie klargestellt ist. Nachdem man eine Zeitlang die L-Xylose liefernden Nukleoproteide des Körpers als ihre Quelle ins Auge gefaßt hatte, ist gerade mit Rücksicht auf den Diabetes wichtig und interessant, daß C. Neuberg und E. Salkowski (187) jüngst einen Weg zeigten, wie über Glykuronsäure Pentosen aus Hexosen entstehen können. (Vergl. C. Neuberg's Beitrag in diesem Bande.) Nachdem in meinem Laboratorium G. Embden, H. Salomon und Fr. Schmidt es sehr wahrscheinlich gemacht haben, daß der Abbau der α-Aminosäuren und wohl auch der der α-Oxysäuren in der überlebenden Leber unter Karboxyl-Abspaltung zu Verbindungen mit einem C-Atom weniger führen kann, liegt es sehr nahe, die Entstehung der Pentosen aus Amino-Hexosen oder aus der wahrscheinlich aus dem Traubenzucker intermediär gebildeten Glykonsäure zu vermuten. In Vitro hat bereits O. Ruff aus letzterer Arabinose gewonnen (187a).

Pentosen, mit der Nahrung zugeführt, scheinen sich im Prinzip beim Diabetiker ebenso zu verhalten wie beim Gesunden. Als Glykogenbildner kommen sie nicht oder doch nur ganz nebensächlich in Betracht [M. Cremer, J. Frentzel (188)]. Doch werden sie in irgend einer Weise im Körper verbraucht; denn nach Aufnahme per os wird nur ein Teil der Pentosen (Arabinose, Rhamnose, Xylose) in den Ausscheidungen

wiedergefunden. Allerdings schwanken die Werte schon beim Nicht-Diabetiker enorm, ohne daß bisher ein Gesetz zu finden möglich war; z. B. wurden in Harn und Kot wiedergefunden:

von Rhamnose . . .	ca. 8 %	[L. Lindemann und R. May (189)],
„ Rhamnose . . .	5,15—63,6 %	[v. Jaksch (190)],
„ Arabinose . . .	1,0 —43,1 %	„
„ Xylose	18,7—54,8 %	„

Man konnte mit E. Salkowski (191) einwenden, daß die Pentosen vor der Resorption vielleicht fermentativer und mikrobieller Spaltung anheimfallen und daß hierauf ihr Verschwinden im Organismus beruhe. Doch werden auch subkutan injizierte Pentosen teilweise zerstört [Arabinose-, Xylose-, Rhamnose-Versuche am Menschen, F. Voit (192)], und M. Cremer lieferte den wichtigen Nachweis ihrer tatsächlichen Oxydation durch Respirationsversuche (am Kaninchen).

In Ausnützungsversuchen am Diabetiker erhielten Lindemann und May ungünstigere Resultate als beim Gesunden; von Rhamnose erschienen 16 % in Harn und Kot wieder. Angesichts der auch sonst gefundenen großen individuellen Schwankungen mag dies auf Zufall beruhen.

v. Jaksch (193), dessen Versuche breiter angelegt sind, fand erheblich mehr in den Ausscheidungen wieder, und zwar:

von Arabinose	(Fall 1)	48,9 %,	davon	11,9 %	im Kot
	(„ 2)	51,0 %,	„	23,0 %	„ „
	(„ 3)	82,0 %,	„	—	„ „
von Xylose		0—4 %			
von Rhamnose	(Fall 1)	27,6 %,	„	3,7 %	„ „
	(„ 2)	33,2 %,	„	3,6 %	„ „
	(„ 3)	49,3 %,	„	21,4 %	„ „

Die an Gewinnung und Studium der Pentosen geknüpfte Hoffnung, daß man in ihnen ein für Diabetiker geeignetes Nahrungsmittel an die Hand bekäme, hat sich leider nicht erfüllt. Schon Lindemann und May beobachteten erhebliche Steigerung der Glykosurie, und bei einem schon zuckerfrei gewordenen Diabetiker rief die Pentosenfütterung sogar wieder mehrtägige Traubenzucker-Ausscheidung hervor. P. Bergell bestätigte dies (194). Auch schlimme Nebenwirkungen wurden beobachtet, wie Diarrhoen und erhöhter (toxischer?) Eiweißzerfall [v. Jaksch (193)].

7. Dextrinartige Substanzen.

K. v. Alfthan fand mittels der Benzoylesthermethode im normalen Tagesharn ca. 0,15 g Dextrin (195). Nachdem er und ebenso schon früher Rosin und Laband (171) in vereinzelten Harnen von Zuckerkranken eine bedeutende Vermehrung der dextrinartigen Substanz nachgewiesen, ließ ich bei solchen Patienten auf meinem Laboratorium durch F. Dengler die ersten systematischen Untersuchungen ausführen. Da sie aus äußeren Gründen nicht zum Abschluß kamen, überließ ich die

gefundenen Werte Herrn v. Alfthan, der sie dann in seiner ausführlichen Arbeit über die dextrinartigen Substanzen des diabetischen Harns mitbenutzte (186). In 11 Fällen, über die v. Alfthan verfügte, fand sich ausnahmslos eine zwar sehr verschiedene, aber stets bedeutende Vermehrung des Harndextrins. Die durchschnittlichen Tageswerte schwanken (von einer niedrigen Zahl 0,45 g, abgesehen), zwischen 0,80 und 24,4 g reiner, aschefreier Substanz. Die Menge stand unverkennbar mit der Schwere des Falles in geradem Verhältnis. In einem Falle Dengler's, der wenige Tage nach Schluß der Untersuchungen im Coma endete, stieg die tägliche Estermenge binnen 12 Tagen mit der Verschlimmerung des Zustandes allmählich von 3—4 g auf 17—27 g. Ueber die Bedeutung dieser Befunde und über die Bedingungen, welche zur vermehrten Ausscheidung der Dextrinsubstanzen führen, ist jede Erörterung verfrüht. Wir müssen einstweilen die Tatsachen registrieren.

8. Glykuronsäure.

Die Glykuronsäure ist ein intermediäres Stoffwechselprodukt. Es liegt nahe, als ihre Muttersubstanz die Kohlenhydrate anzusehen. Doch kommen nach H. Thierfelder und O. Loewi vielleicht auch Eiweißkörper in Betracht (196). Wenn reichliche Mengen aromatischer Substanzen in die Zirkulation gelangen, verbindet sich ein Teil derselben mit Glykuronsäure und wird dadurch entgiftet. Ob die Paarung mit der Glykuronsäure selbst erfolgt oder ob zunächst Phenolzucker etc. gebildet wird [E. Fischer und Piloty (197)], soll hier nicht erörtert werden. Als Paarungsort dient jedenfalls in erster Stelle die Leber [G. Embden (198)]. C. Neubergs (199) Kritik dieser Versuche ist ungerechtfertigt. Embden konnte kürzlich in unserem Laboratorium seine früheren Resultate durch neue, einwandsfreie Prüfung bestätigen. Die Verteilung der zur Paarung geeigneten Substanzen auf Schwefelsäure und auf Glykuronsäure scheint eine Funktion der Massenwirkung zu sein, und außerdem von der Natur des Paarlings abzuhängen. In der Regel überwiegt die Schwefelsäure; doch treten stets auch kleine Mengen gepaarter Glykuronsäure in den Harn über (P. Mayer und C. Neuberg). Alle diese Fragen werden an anderer Stelle dieses Werkes ausführlicher besprochen (cf. C. Neuberg, in diesem Bande).

Während nun bisher die Art und Menge des Paarlings als beherrschend für die Höhe der Glykuronsäureausfuhr angesehen wurde, hat P. Mayer (200) neuerdings den Satz aufgestellt, es gäbe Fälle, wo die Oxydation der Glykose zwar bis zur Glykuronsäure führe, der weitere Abbau dagegen auf Schwierigkeiten stoße. Dies komme sowohl bei schweren Störungen der Zirkulation und Respiration, wie vor allem im Diabetes mellitus vor. Der Ueberschuß an Glykuronsäure sei hier das primäre, die Paarung mit aromatischen Substanzen das sekundäre. P. Mayer nimmt bei seinen Ausführungen als feststehend an, daß wenigstens ein Teil des Traubenzuckers stets über die Glykuronsäure abgebaut werde und daß die weitere Oxydation — wenigstens teilweise

— über Glykonsäure, Zuckersäure und Oxalsäure führe. Die Frage ist für die Diabeteslehre insofern von besonderer Bedeutung, als P. Mayer in der mangelhaften Weiteroxydation der Glykuronsäure das erste Merkmal einer Störung des Kohlenhydrathaushaltes erblickt. Diese entwickle sich dann zum echten Diabetes, wo die Oxydationsstörung schon das Zuckermolekül selbst betreffe. Die Oxydation könne auch bei der Oxalsäure Halt machen, und daraus erkläre sich die oft gefundene Oxalsäurevermehrung im Diabetes (cf. unten). Als Beweis für seine Auffassung zitiert Mayer Fälle, in denen zwar die Glykuronsäure, aber nicht die aromatischen Substanzen des Urins vermehrt gewesen seien. Auch der Phloridzindiabetes lieferte ihm dafür Anhaltspunkte.

Ueberschauen wir die tatsächlichen Grundlagen, so vermissen wir bedauerlicherweise ein genügendes Zahlenmaterial über die wirklich vorkommenden Mengen von Glykuronsäure im diabetischen Harn. Die Angabe lautet immer nur, die Glykuronsäure sei vermehrt gewesen. Diese vorsichtige Formulierung hat gewiß bei der außerordentlichen Schwierigkeit exakter Glykuronsäurebestimmungen ihre volle Berechtigung. Andererseits beraubt es uns der Möglichkeit, in eine genaue Prüfung der P. Mayerschen Hypothesen einzutreten. Die Glykuronsäurevermehrung im Diabetes besteht vielleicht zu Recht; sie anders zu beurteilen, als die Glykuronsäurevermehrung bei anderen Krankheiten (Paarungszwecke!) oder als das gleichfalls noch der Klärung bedürftige Auftreten von Lävulose und Dextrin (cf. oben), liegt aber noch keine Berechtigung vor. Nur sehr genau eingestellte Versuche, in denen gleichzeitig die Fäulnisvorgänge im Darm, die Menge der aromatischen Substanzen, die Oxalsäure berücksichtigt werden, können sicheren Aufschluß geben. Zu bedenken ist ferner, daß die Summe der Substanzen, die zur Bindung und Ausfuhr der Glykuronsäure beitragen, noch nicht völlig bekannt ist. Wenn wirklich, wie neuerdings wahrscheinlich wurde, auch Azetonkörper eine schwache Bindungskraft für Glykuronsäure haben [Azetonglykosurie, W. Rauschhaupt, Franz Müller, O. Neubauer (201)], so werden die Grundlagen der Mayerschen Beweisführung sehr erschüttert. Außerdem wird Glykuronsäure, durch den Magen eingeführt, selbst bei schwerem Diabetes völlig verbrannt [O. Baumgarten (202)]; es wäre doch merkwürdig, wenn dies in leichtesten Fällen — wie Mayer's Hypothese voraussetzt — anders sein sollte.

Obwohl einige zustimmende Aeußerungen fielen [J. Wohlgemuth (203)], sind angesichts der mangelhaften Begründung auch heftige Widersprüche gegen die neue Hypothese P. Mayer's laut geworden [M. Bial, F. Blumenthal, D. L. Esdall, O. Neubauer (204)]. Die letzte Entscheidung steht noch aus; daß sie Mayer's Theorie ablehnen wird, dürfte aber schon jetzt kaum zweifelhaft sein.

B. Traubenzucker.

Wie oben bemerkt, verschwindet die Bedeutung aller anderen Kohlenhydrate des diabetischen Harns gegenüber der der echten Glykosurie.

Trotzdem werden wir uns an dieser Stelle nur verhältnismäßig wenig mit ihr beschäftigen, weil die Lehr- und Handbücher der speziellen Pathologie alles wesentliche mitteilen. Die biologischen Grundlagen der diabetischen Glykosurie sind schon früher besprochen (cf. S. 6 ff.).

1. Leichte und schwere Formen der Glykosurie.

Die Fähigkeit der Zuckerzerstörung ist in den einzelnen Fällen von Diabetes verschieden geschwächt. Man unterscheidet mit Rücksicht hierauf, praktischem Bedürfnis folgend, leichte und schwere Formen der Glykosurie [M. Traube (205)].

a) Leichte Glykosurie: der Harn enthält nur Zucker, wenn Kohlenhydrate in der Kost vorhanden. Hier gibt es viele Abstufungen — Fälle, wo nur die vollständige Enthaltung von Amylazeen etc. die Glykosurie beseitigt, und andere, wo der Körper gegen eine gewisse Menge, z. B. 50, 100 oder 150 g Kohlenhydrat tolerant ist, die Mehrzufuhr aber — entweder sofort oder bei längerem Festhalten an der Zulage — mit Glykosurie beantwortet. Wir haben, wenn wir von Kohlenhydratzufuhr sprechen, die Amylazeen im Auge; sie sind die einzigen, die praktisch von Belang sind. Den Rohrzucker hat ja die Praxis längst aus der Diabetikerkost gestrichen. Was über Milchzucker und Maltose zu sagen war, ist schon vorweggenommen (cf. S. 55).

Von der schweren Glykosurie unterscheidet man aus praktischen Gründen, nach dem Vorgang Naunyns, zwei Unterabteilungen.

b) Die Glykosurie ist als mittelschwere zu bezeichnen, wenn zu ihrer Beseitigung neben der Kohlenhydratentziehung die Albuminate in mäßiger Weise beschränkt werden müssen, so daß der Harnstickstoff des Tages etwa zwischen 10 und 18 g liegt [v. Noorden (206)].

c) Die Glykosurie ist als schwere zu bezeichnen, wenn sie nicht nur der Entziehung der Kohlenhydrate, sondern auch weitgehender Beschränkung des Eiweißes standhält oder nur weicht, wenn der N-Umsatz dauernd weniger als 10 g beträgt.

Diese Einteilung dient nur dazu, den augenblicklichen Stand der diabetischen Stoffwechselstörung für praktische Zwecke zu charakterisieren. Eine prinzipielle Trennung der leichten und der schweren Glykosurie läßt sich darauf nicht gründen. Seinerzeit hatte J. Seegen (207) dies versucht, und die Konsequenz trieb ihn dazu, zwei ganz verschiedene Formen von Diabetes anzunehmen, die ätiologisch und pathogenetisch nichts mit einander gemein hätten und nicht ineinander übergehen sollten. Dies liegt heute außer jeder Diskussion. Der Uebergang der leichten Form in die schwere ist nicht nur nichts ungewöhnliches, sondern — mit Ausnahme verschwindend seltener Fälle — geht jede schwere Glykosurie erst allmählich aus der leichten hervor.

Bis vor kurzem galt der Satz, kein Fall des menschlichen Diabetes sei so schwer, daß sämtlicher in die Zirkulation gelangender Zucker wieder ausgeschieden werde. Soweit Eiweißkörper und Fette als Zuckerquellen in Betracht kommen, ist es müßig, darüber zu sprechen; denn

wir wissen noch nicht, wie viel Zucker physiologischerweise aus diesen Substanzen hervorgeht oder hervorgehen kann (cf. S. 27).

Man hat den Satz aber auch auf die Kohlenhydrate der Nahrung ausgedehnt [E. Külz, G. Troje, H. Leo (208)]; für gewöhnlich mit Recht. Schied der Kranke bei bestimmter Kost annähernd konstant die Zuckermenge A aus, und legt man jetzt der Nahrung die Kohlenhydratmenge B zu, so enthält der Harn in der Regel $< A + B$ Zucker, d. h. der Körper verbrannte einen Teil der Zulage.

Ich habe zuerst einen Fall kurz erwähnt, wo dieses Gesetz nicht zutraf [v. Noorden (209)], und wo die ganze Kohlenhydratzulage sofort im Harn wiedererschien — ein Verhalten, das auch dem totalen Pankreasdiabetes zukommt [Minkowski (51)]. Nach meinen fortgesetzten Beobachtungen ist es bei schweren und mittelschweren Fällen gar keine Seltenheit, daß die ganze Kohlenhydratsumme $A + B$ im Harn erscheint, freilich nicht immer sofort am ersten Tage. Wenn man aber fortfährt, die Zulage B darzureichen, so steigt sehr oft schon nach 2—3 Tagen die Ausfuhr noch weit über den Wert $A + B$ hinaus. Th. Rumpf fand das gleiche in den Krankenjournalen von Külz bestätigt (210).

2. Einfluß verschiedener Kohlenhydrate.

a) Verschiedene Zuckerarten. Ueber den Einfluß der einzelnen Zuckerarten auf die diabetische Glykosurie wurde oben schon gesprochen (cf. S. 52).

b) Kohlenhydratderivate. In letzter Zeit sind auch verschiedenen Körper geprüft worden, die vielleicht als intermediäre Produkte des Kohlenhydratabbaues in Betracht kommen. D-Glukonsäure, D-Zuckersäure, Schleimsäure, Glykuronsäure, salzsaures Glykosamin, Bernsteinsäure, D-Weinsäure wurden vom Diabetiker in demselben Maße wie der Zucker zerstört [O. Baumgarten (202)]. Das gleiche wird schon vor langer Zeit von der Milchsäure gelehrt [A. Cantani, W. Weintraud, B. Naunyn (210a)], vielleicht doch nicht mit Recht. In einigen sehr schweren Fällen von Diabetes, die ich jüngst darauf untersuchte, schien sie die Glykosurie beträchtlich zu steigern; dies ist weiter zu prüfen. Die Bestätigung wäre für die Theorie sehr wichtig, für die Praxis nur mit Einschränkung, da größere Mengen von Milchsäure oft Diarrhoe erzeugen (vergl. S. 38).

c) Amylazeen. Die Amylazeen scheinen in ihrer Wirkung auf die Glykosurie nicht immer gleichwertig zu sein, so daß man nicht immer dieselbe Wirkung auf die Glykosurie erwarten kann, wenn man z. B. 60 g Amylum in Form von Brot oder von Hafer oder von Kartoffeln einführt. Mehrere schöne Beispiele enthalten die Protokolle, die Th. Rumpf aus dem Nachlaß von E. Külz veröffentlichte (210). Ob dies von besonderen Eigenschaften der einzelnen Stärkemehlarten abhängt, oder ob gewisse Beimischungen, die in den betreffenden

Nahrungsmitteln zugeführt werden, einen steigernden bzw. mindernden Einfluß auf die Glykosurie ausüben, ist nicht genügend bekannt. Den letzteren Standpunkt vertritt A. Mossé (211), der den Kartoffeln unter allen Amylazeen den geringsten Einfluß auf die Glykosurie beimißt; er meint, daß der reiche Kaligehalt der Kartoffeln eine günstige Wirkung ausübe. Noch besser wird nach meinen Erfahrungen das Hafermehl vertragen [v. Noorden (212)]. Es hat sich mir dabei die paradoxe Tatsache ergeben, daß manche Diabetiker — und zwar insbesondere solche mit schwerer Glykosurie und mit hoher Ausscheidung von Azetonkörpern — bei großen Mengen von Hafer viel weniger Zucker ausscheiden als bei einer Kost, die wir als strengste Diät bezeichnen und die so frei von Kohlenhydraten ist, wie das technisch überhaupt nur erreichbar ist. Manche Kranke, die bei strengster Diät noch 50 g Zucker und mehr ausschieden, wurden bei Haferkost (gewöhnlich 250 g Hafer, 300 g Butter, 100 g Pflanzeneiweiß oder 7—8 Eier) nahezu oder völlig zuckerfrei. Die Fälle mit überzeugendem Resultate sind immerhin selten. Zum Beweise, daß die Kohlenhydrate wirklich im Körper verwertet wurden, diente u. a. der starke Rückgang der Azetonurie (oft von mehreren Gramm bis auf Spuren). Im Kot dieser Kranken erschien nicht mehr Kohlenhydrat als normal. Ich sprach die Hypothese aus, daß die besondere Konstitution der Haferstärke auf ihre bessere Verwertung von Einfluß sei. Die Frage beschäftigt uns noch. Neuerdings machte L. Preti (213) auf meine Veranlassung bei einigen Kranken, die sich in der „Haferkur“ befanden, Untersuchungen, ob im Blute Substanzen auftreten, die eine spezifisch diastatische Wirkung auf Kartoffelstärke ausüben, wie M. Ascoli dies nach Ernährung mit anderen Amylazeen (Reis, Kartoffeln) gefunden hat. Die Ergebnisse waren durchaus negativer Art.

Von Ewald und J. Sigel, L. Langstein, H. Lüthje bestätigt (214), wurde sowohl der praktische Erfolg wie die theoretische Sonderstellung der Haferkuren von S. Lipetz (215) angezweifelt, allerdings auf Grund gänzlich unzureichender Untersuchungen. Er fand bei Haferkost den Bakteriengehalt der Fäzes erhöht und meint, die Amylazeen des Hafers hätten in den betreffenden Fällen nur deshalb so gering auf die Zuckerausscheidung gewirkt, weil die Kohlenhydrate schon im Darm der Gärung anheimgefallen seien. Die Verminderung der Azetonurie widerlegt diesen Einwand sofort [v. Noorden (216)].

Eine vielleicht aussichtsreiche Betrachtung findet sich bei H. Schade (216a). Die Samen der verschiedenen Gramineen wirken auf die „Flammenbrennbarkeit des Rohrzuckers“ (Probe auf katalytische Energie) ungleich ein. Schade bringt dies mit einem verschiedenen Gehalte an Katalysatoren in Zusammenhang und erwartet von dem weiteren Studium dieser Verhältnisse eine Erklärung der verschiedenen Wirkung der einzelnen Amylaceen auf die diabetische Glykosurie. Die Brücke zwischen jenen physikalischen Erscheinungen und den biochemischen Prozessen scheint mir freilich noch nicht gefunden.

Wir stehen bei den Erscheinungen, die ich als Folgen der Haferkur beschrieben, vor neuen Tatsachen; ihre Erklärung kann erst von der Vertiefung unserer Kenntnisse über den intermediaren Stoffwechsel der Kohlenhydrate erwartet werden.

Nicht minder seltsam ist, daß Traubenzucker, den man vom Rektum aus zuführt, häufig sehr viel besser im diabetischen Körper ausgenützt wird, als bei gewöhnlicher oraler Zufuhr [J. Arnheim, E. Orlowski, A. Bingel, H. Lüthje (217)]. Vom Mastdarm wird etwa die Hälfte des verabfolgten Zuckers resorbiert; unter Berücksichtigung dieses Umstandes fand Orlowski auf meiner Krankenabteilung:

	Fall 1		Fall 2		Fall 3	
	Zucker in g	Azeton in g	Zucker in g	Azeton in g	Zucker in g	Azeton in g
An Tagen ohne Zufuhr von Glykose	17,3	0,68	9,9	0,30	26,6	1,70
An Tagen mit Zufuhr von 100 g Glykose per rectum[1])	10,6	0,33	27,3	0,30	22,9	1,52
An Tagen mit Zufuhr von 50 g Glykose per os	34,8	0,61	26,9	0,36	41,9	1,63

Im 1. und 3. Fall ist der Unterschied sehr auffallend. Ob rektale Gärung der Glykose ihn erklärt, ist nach weiteren Untersuchungen, die wir über diese Frage anstellten, zweifelhaft. Nur die fermentative Spaltung in Milchsäure scheint in Frage zu kommen.

3. Ueber den Einfluß von Albuminaten auf die diabetische Glykosurie.

Ich verweise auf S. 27. Hier möchte ich nur daran erinnern, daß die verschiedenen Albuminate sich in ihrer Wirkung nicht gleich verhalten. Wie Külz (218) schon hervorhob und wie die praktische Erfahrung tausendfältig bestätigt, macht sich der Glykosurie-steigernde Einfluß der Albuminate vor allem in den schweren Fällen von Diabetes geltend; doch ist er auch in leichten Fällen zu konstatieren. Allerdings sind dazu größere Zeiträume nötig, als gewöhnlich diesen Untersuchungen gewidmet werden. Daher stehen hierfür auch keine so exakten Belege zur Verfügung, wie bei schwerem Diabetes. Die praktische Erfahrung hat aber gelehrt, daß auch Diabetiker mit leichter Glykosurie eine höhere Toleranz für Kohlenhydrate erwerben und behaupten, wenn man ihre Eiweißzufuhr in mäßigen Grenzen hält [Naunyn, A. Lenné, R. Kolisch, v. Noorden (219)].

4. Ueber den Einfluß des Fettes auf die diabetische Glykosurie cf. S. 33.

1) Wir gaben stets doppelt soviel Glykose per rectum als per os, weil sich herausstellte, daß ca. die Hälfte des im Klysma enthaltenen Zuckers wieder ausgestoßen wurde.

5. Ueber den Einfluß des Alkohols auf die diabetische Glykosurie.

Die ersten exakten Versuche sind von E. Külz angestellt (220). Die Glykosurie wurde nicht gesteigert. Die eingehenden Untersuchungen F. Hirschfeld's haben dies durchaus bestätigt (221), und auch ich habe mich im gleichen Sinne zu äußern. Dies gilt von den üblichen, therapeutisch zulässigen Mengen. Bei schweren akuten alkoholischen Exzessen und bei chronischem Alkoholmißbrauch liegen die Dinge anders. Sie schaffen eine Disposition zur Glykosurie [A. v. Strümpell, H. Strauß, J. Strauß, K. Reuter, G. Hoppe-Seyler (222)]. Wie L. Langstein (223) mitteilt, und wie ich selbst in alten und neuen Versuchen fand, vermindert sich manchmal nach dreisten Gaben Alkohol die Azetonurie. Dies ist aber nicht immer der Fall.

6. Ueber den Einfluß der Muskelarbeit.

Muskelarbeit steigert in der Regel die Zuckerzerstörung und vermindert damit die Glykosurie, gleiche Ernährung vorausgesetzt [Külz, Bouchardat, K. Zimmer, v. Mering, D. Finkler, A. Albu (224)]. Praktisch ist dies von großer Bedeutung und wird mit Recht therapeutisch ausgenützt. Theoretisch interessanter und wichtiger ist die Tatsache, daß von jener Regel auch Ausnahmen vorkommen [v. Noorden (225)]. Drei solcher Fälle finden sich schon bei Külz, was man in der Literatur ganz übersehen zu haben scheint. Auch seine nachgelassenen Papiere enthalten Beispiele [Külz-Rumpf (210)]. Mit Einschluß des früher publizierten Falles verfüge ich jetzt über 6 Beobachtungen mit gleichem Ergebnis. Es waren zwar sämtlich Patienten mit schwerer Glykosurie, aber die Leute waren kräftig und nach dem Marsch durchaus nicht übermüdet. An den Arbeitstagen wurde eine Fußtour auf den Feldberg i. T. ausgeführt ($4^1/_2$ Stunden Marsch, 660 m Steigung); die Nahrung war natürlich durchaus dieselbe wie an den Vergleichstagen, und zwar ausnahmslos kohlenhydratfrei. Der Wert für „Ruhetag" bezeichnet den Durchschnitt der Glykosurie an dem dem Marschtage vorausgehenden und nachfolgenden Tage. Die Wasserzufuhr war beliebig. An den Ruhetagen blieben die Patienten in ihren Zimmern.

	Ruhetag	Marschtag
1. Fall	29,8	31,3
2. „	40,2	45,6
3. „	12,8	19,2
4. „	28,9	39,5
5. „	43,7	51,6
6. „	46,9	49,2

Der eine Patient, von dem die Tabelle berichtet (Fall 1), wiederholte später den Versuch in der Art, daß er an 5 auf einander folgenden Tagen einen je dreistündigen Marsch ausführte und dann eine 5 tägige Ruhe folgen ließ. Die Nahrung bestand in

strenger Diät mit Zugabe von 50 g Brot täglich. In der Marschperiode wurden täglich ausgeschieden 99,2 g Zucker, in der Ruheperiode 92,5 g (gravimetrische Bestimmung des Zuckers nach Allihn); die N-Ausscheidung betrug 15,6 bzw. 14,9 g durchschnittlich. Ueber die theoretische Bedeutung solcher Beobachtungen cf. S. 20 ff.

Als Gegenstück seien noch einige Fälle mit anderem Ausschlag erwähnt:

	Ruhetag	Marschtag
1. Fall	29,4 g	8,7 g
ders.	32,4 g	23,8 g
ders.	34,0 g	22,2 g
2. Fall	28,6 g	17,7 g
3. Fall	6,1 g	0 g

Im Falle I (dritte Reihe) waren im Harn an den Ruhetagen: 0,34 g Azeton, 10,3 g N, 1,1 g NH_3; am Marschtag: 0,41 g Azeton, 11,8 g N, 1,2 g NH_3.

Im Falle II an den Ruhetagen: 1,04 g Azeton, an Marschtagen 0,77 g; — die Diät war stets eine vollkommen strenge, mit Ausnahme des 1. Falles, wo neben strenger Diät täglich 200 g Rahm, 30 g Hafer, 75 g Kartoffel gegeben wurden.

Vor kurzem berichtete F. Heinsheimer (225a) über einige interessante Arbeitsversuche an pankreasdiabetischen Hunden.

	Ruhetage		Arbeitstage		Kalorischer Wert
	Zucker	N	Zucker	N	der äußeren Arbeit
I . . .	23,15 g	12,5 g	17,6 g	12,6 g	63,9 bis 147,3 Kal.
II . . .	18,0 g	5,13 g	9,35 g	3,45 g	53,2 Kal.

Der wirkliche von der Muskelarbeit veranlaßte Mehrumsatz war natürlich mindestens um das dreifache größer, d. h. er betrug 192 bis 442, bezw. 160 Kalorien. Die hierdurch bewirkte Verminderung der Zuckerausscheidung (5,55 g = 22,7 Kalorien; bezw. 1,68 g = 6,9 Kalorien) fällt demgegenüber garnicht ins Gewicht. Die Versuche zeigen, daß die Muskelzellen die Fähigkeit, den Zucker zu verwerten, zum größten Teil eingebüßt hatten (cf. S. 20), und — unter Berücksichtigung der Ernährung und des N-Umsatzes des Hundes — daß die Arbeit im wesentlichen auf Kosten des Körperfettes geleistet wurde (cf. S. 22). Auch für diese Versuche gilt der dort ausgesprochene Vorbehalt.

H. Salomon prüfte jüngst bei einigen meiner Patienten das Verhalten des respiratorischen Quotienten. Der erste Patient erhielt nach dem Nüchtern-Versuch (a) 100 g Traubenzucker; der zweite Ruhe-Versuch (b) wurde 45 Minuten später angestellt und dauerte $^1/_2$ Stunde. Danach abermals 70 g Traubenzucker-Einfuhr; eine halbe Stunde später folgte der Arbeits-Versuch (c) von 15 Minuten Dauer. Der Harn enthielt nüchtern 4,0 $^0/_0$ Glykose; dieselbe stieg während des Versuchs. unter Einfluß des Traubenzuckers auf 6,8 $^0/_0$.

Der zweite Patient erhielt als Nahrung strenge Diät und 100 g Brötchen täglich. Die Versuche wurden 2 Stunden nach dem Mittagessen (Fleisch, Gemüse, 25 g Brötchen, Butter, Käse) ausgeführt.

	O_2 pro Minute ccm	CO_2 pro Minute ccm	Respiratorischer Quotient
I. Diabetes gravis			
a) Ruhe	251,5	174,3	0,692
b) Ruhe (nach Traubenzucker)	266,5	179,9	0,674
c) Arbeit am Ergostaten . .	1211,7	823,0	0,679
II. Diabetes gravis (starke Glykosurie)			
a) Ruhe	282,0	220,8	0,783
b) Arbeit (Ergostat) . . .	1295,3	907,5	0,700

7. Intensitätsschwankungen der Glykosurie.

Die Unfähigkeit der Gewebe, Kohlenhydrat zu verbrennen, ist im einzelnen Falle keine konstante Größe. Es gibt im Verlauf eines jeden Diabetes Perioden mit stärkerer und solche mit weniger starker Glykosurie, schlechteres und besseres Befinden anzeigend. Sie wechseln miteinander ab, oft ohne unser Zutun, aber sicher auch von therapeutischen Eingriffen abhängig. Namentlich ist die Tatsache völlig gesichert und allmählich zum Gemeingut des ärztlichen Wissens geworden, daß eine längere Periode strenger Diät die Toleranz der Zuckerkranken für Kohlenhydrat erhöht; in leichteren Fällen erstreckt sich die Wirkung auf lange Zeit, in schweren Fällen ist sie von kurzer Dauer. Aus einer Fülle von Beobachtungen greife ich als Beispiel einen Fall mit guter Nachwirkung heraus, der den Nutzen einer systematischen diätetischen Behandlung deutlich hervortreten läßt.

5 Tage strenger Diät + 120 g Brot, Zucker im Mittel 23,2 g
14 „ „ „ ohne Zulagen, „ „ „ 0 (an den ersten 2 Tagen noch kleine Zuckermengen)
5 „ „ „ + 60 g Brot, „ „ „ 0
5 „ „ „ + 100 g „ „ „ „ 0
5 „ „ „ + 120 g „ „ „ „ 0
5 „ „ „ + 140 g „ „ „ „ 0
5 „ „ „ + 160 g „ „ an den beiden ersten Tagen Spuren, dann Null.

8. Interkurrente Krankheiten (Fieber).

Interkurrente Krankheiten haben manchmal einen stark vermindernden Einfluß auf die Glykosurie. Zumeist dürfte dies auf verminderter Nahrungszufuhr beruhen. Nur von der Nephritis steht fest, daß sie gelegentlich diesen Einfluß ohne Mitwirkung der Ernährung ausübt (cfr. S. 3 ff.). Viel häufiger werden bei komplizierenden Krankheiten Steigerungen der Glykosurie beobachtet, besonders bei Verletzungen, bei ent-

zündlichen Hautkrankheiten, Furunkulosis, Gangrän. Im einzelnen dies zu besprechen, gehört in die Klinik und nicht in die Stoffwechsellehre des Diabetes (cf. die Bücher von Naunyn, v. Noorden, Williamson u. a.).

Nur des Einflusses der fieberhaften Krankheiten sei hier etwas ausführlicher gedacht. In den älteren Schriften wurde fast ausnahmslos gelehrt, daß zwar akute Infektionskrankheiten sehr gefährlich für den wenig widerstandsfähigen Diabetiker seien, daß aber während der eigentlichen Krankheit (Rekurrens, Typhoid, Pneumonie, Erysipel etc.) die Glykosurie bedeutend absinke. Es gibt zweifellos solche Fälle, wie einwandsfreie Beobachtungen dartun [Schupfer, F. Hirschfeld (226)]. Im übrigen hat man aber in neuerer Zeit, die sorgfältiger als die frühere auf gleichmäßige Auswahl der Kost Bedacht nahm, so häufig die entgegengesetzte Erfahrung gemacht, daß man an der Beweiskraft der alten Beobachtungen zweifeln muß [W. Bussenius, v. Noorden, F. Hirschfeld, Naunyn, L. Mohr (227)]. Diese neuen Erfahrungen stehen besser als die älteren Angaben mit der Tatsache in Einklang, daß auch Nicht-Diabetiker während hochfebriler akuter Infektionskrankheiten stark zur alimentären Glykosurie neigen [v. Noorden und H. Poll, R. de Campagnolle (228)]. Die Erklärung der beiden offenbar verwandten Tatsachen ist nicht ganz einfach. Es ist bekannt, daß im Fieber der Glykogenvorrat des Körpers abnimmt [W. Manassein, R. May, E. Hergenhahn, Fr. Rolly (229)]. In erster Stelle verarmt die Leber (May, Rolly), aber auch die Muskulatur ist stark betroffen. Nach den Versuchen, die Hergenhahn auf meine Veranlassung ausführte, scheint es nun, als ob es sich nicht nur um einen vermehrten Glykogenverbrauch zur Bestreitung des erhöhten Stoffumsatzes handle, sondern daß — ähnlich wie im Diabetes — die Organe die Fähigkeit verlieren, Glykogen zu bilden und aufzustapeln. Wenn diese Deutung richtig, würde sich natürlich die alimentäre Glykosurie der Fiebernden und die febrile Steigerung der spontanen Glykosurie im Diabetes leicht erklären. Die Störung der Glykogenablagerung scheint mehr an die Höhe der Eigenwärme, als an die Infektion gebunden; denn sie tritt auch bei Temperaturerhebung infolge des sog. Wärmestiches in die Erscheinung (Rolly); ihr zur Seite steht in solchen Experimenten Hyperglykämie [Noel Paton, P. F. Richter (230)], genau wie bei Claude Bernard's Piqûre. Richter hat die Hypothese aufgestellt, daß im Fieber zwei Faktoren betreffs der Hyperglykämie einander entgegenarbeiten: Die Hyperthermie führe zur Hyperglykämie bzw. in höheren Graden zur Glykosurie, die bakteriogene Intoxikation selbst wirke in entgegengesetztem Sinne. Je nachdem welcher Faktor überwiegt, komme es beim fiebernden Diabetiker zur Erhöhung oder Verminderung der Glykosurie. Wahrscheinlich ist auch die Art der Infektion von Bedeutung; z. B. fanden M. Kaufmann und A. Charrin (231) den Blutzuckergehalt von Tieren, die sie mit Staphylococcus pyocyaneus impften, herabgesetzt, während nach Milzbrandinfektion das Leberglykogen schwindet und

Hyperglykämie auftritt[1]) [V. Colla (232)]. Auch E. Nebelthau (233) fand unterschiedliche Wirkung der einzelnen Bakterienarten auf die Glykosurie nach Pankreasexstirpation. Ob nun der schädliche Einfluß der fieberhaften Infektion — als Ganzes betrachtet — durch Vermittlung des Pankreas oder mit Umgehung desselben durch eine direkte Einwirkung auf die glykogenbildende Funktion von Leber und Muskeln zustande kommt, muß einstweilen unerörtert bleiben.

Durch die Richtersche Hypothese — so zureichend sie auch für die Erscheinungen während der infektiösen Krankheit erscheint — läßt sich aber nicht erklären, warum so außerordentlich häufig im unmittelbaren Anschluß an akute Infektionskrankheiten (besonders Influenza, Angina streptococcica etc.) der Diabetes eine ernste, manchmal vorübergehende, häufiger aber bleibende Verschlimmerung erfährt [v. Noorden, F. Hirschfeld, Pavy, Mohr (234)]. Dies ist wohl nur durch eine direkte Schädigung des Pankreas erklärbar (cf. S. 17).

Hier ist auch zu erwähnen, daß H. Lüthje (234a) die Glykosurie des pankreasdiabetischen Hundes bei hoher Außentemperatur (22—24° R) bedeutend niedriger sich einstellen sah, als bei geringer Umgebungstemperatur (8—10° R). Angaben über die Blutwärme fehlen.

V. Azetonkörper und diabetische Intoxikation (Coma diabeticum).

1. Quellen der Azetonkörper.

An anderer Stelle dieses Werkes ist ausführlich besprochen, in wie enger Beziehung die Azetonkörper zum Kohlenhydratstoffwechsel stehen. Daraus ergibt sich ohne weiteres ihre große Bedeutung zur Diabeteslehre. Alle Wandlungen unserer Kenntnisse und Theorien über Azetonkörper spiegelten sich hier wieder. Auf die Geschichte der Azetonurie und auf die älteren Anschauungen über ihre Herkunft etc. brauche ich hier nicht einzugehen. Ich verweise auf die Bearbeitungen des Gegenstandes durch A. Magnus-Levy, Waldvogel, L. Mohr und G. Satta (235), ferner vergl. Bd. I, S. 181 u. 529.

Aus Eiweißkörpern läßt sich Azeton abspalten (cf. Bd. I, 186 u. 529). Nachdem dies früher nur im Reagensglase gelungen, brachten einige Arbeiten aus meinem Laboratorium Aufschluß über Ort und Art der Azetonbildung aus Eiweißderivaten im Körper (236). G. Embden und F. Kalberlah erkannten in Durchblutungsversuchen an überlebenden Organen, daß die Leber das einzige Organ ist, das bei Durchströmung

1) Wir finden auch bei fibrinöser Pneumonie auf der Höhe der Krankheit eine spontane Hyperglykämie (0,136 %) ohne Glykosurie. Nach Verabfolgung von 100 g Traubenzucker stieg der Blutzucker auf 0,28 %; es trat trotzdem noch keine Glykosurie auf. Da muß doch wohl eine größere, vom fieberhaften Prozeß abhängige Nierendichtigkeit der Hyperglykämie entgegengetreten sein (cf. S. 9).

mit normalem Blute Azeton liefert. Die während eines Versuches gebildeten Azetonmengen schwanken zwischen 12 und 27 mg pro Liter Blut.

Die bei der Durchströmung erhaltenen Azetonmengen ließen sich bedeutend steigern, wenn zum Blute gewisse Zusätze gegeben wurden, darunter zweifellose Derivate von Eiweißkörpern (G. Embden, H. Salomon und Fr. Schmidt). Starke Azetonbildner sind das Leuzin, die Isovaleriansäure, die Buttersäure, die höheren Homologen derselben mit gerader C-Atomzahl, die β-Oxybuttersäure und von aromatischen Substanzen solche, deren Benzolring im Tierkörper zerstörbar ist (Tyrosin, Phenylalanin, Phenyl-α-Milchsäure, Homogentisinsäure). Bezüglich des chemischen Prozesses kam G. Embden zu folgendem Resultat:

1. Der Abbau der aliphatischen Monaminomonokarbonsäuren geschieht in der Art, daß sie unter Kohlensäureabspaltung und Desamidierung in Substanzen mit einem Kohlenstoffatom weniger übergehen, wahrscheinlich in die entsprechenden Fettsäuren.

2. Nach der Umwandlung in Fettsäuren werden sie ebenso wie diese selbst weiter verarbeitet, d. h. sie werden unter Oxydation am β-Kohlenstoffatom abgebaut.

3. Der Abbau des aromatischen Kerns wurde noch nicht in allen Einzelheiten aufgeklärt, doch wurde mit Sicherheit das Azeton als Spaltungsprodukt des Benzolringes erkannt. Wahrscheinlich setzt die zur Azetonbildung führende Sprengung des Benzolringes im Stadium der Homogentisinsäure ein, die wir nach O. Neubauer und W. Falta (236a) als normales, intermediäres Zwischenprodukt des Tyrosins und des Phenylalanins zu betrachten haben.

Ueber Einzelheiten conf. die Originalarbeiten von Embden und seinen Mitarbeitern.

Indem Embden und seine Mitarbeiter zeigten, daß die Entstehung des Azetons aus Eiweißderivaten ihren Weg über Fettsäuren nimmt, ist der Widerspruch zwischen den beiden Lehren: Azeton aus Eiweiß und Azeton aus Fettsäuren befriedigend gelöst. Es wurde schon erwähnt, daß auf Grund dieser Versuche auch die Zuckerbildung aus Fett und die aus Eiweiß auf einen identischen chemischen Prozeß zurückgeführt werden konnte (conf. S. 34).

Von großer prinzipieller und auch heuristisch wichtiger Bedeutung ist aber, daß Embden und Kalberlah das gleiche Organ, die Leber, als den Ort erkannten, wo einerseits die Azetonbildung aus Fett- und Eiweißderivaten etc. erfolgt, und wohin andererseits auch die Zuckerbildung aus diesen Substanzen verlegt werden muß. Hierdurch sind für die Störungen im Kohlenhydratumsatz und für abnorme Azetonbildung gemeinschaftliche lokale Beziehungen dargetan, und das Verständnis für die chemischen Beziehungen ist erleichtert.

Obwohl die Bildung des Azetons aus Eiweiß jetzt sichergestellt ist und obwohl auch vom Zucker über Glykuronsäure ein chemisch bekannter Weg zu den Azetonkörpern führt [M. Flückiger, J. Baer (237)],

gilt heute doch als wahrscheinlich, daß mindestens der größte Teil der Azetonkörper aus Fettsäuren abstammt. F. Hirschfeld (238) hatte durch weiteren Ausbau früherer Versuche von G. Rosenfeld (239) die fundamentale Tatsache festgelegt, daß nicht erhöhter Stickstoffumsatz, nicht Einschmelzung von Körpereiweiß und nicht die Beschränkung der Kalorienzufuhr die maßgebenden Vorbedingungen der Azetonurie seien, sondern daß der Ausfall der Kohlenhydrate im Stoffwechsel sie hervorrufe. Nachdem dann durch H. Geelmuyden, Magnus-Levy (240) und in der Folge durch viele andere die Fettsäuren (insbesondere die niederen) als quantitativ vorherrschende Quelle der Azetonkörper erkannt waren, mußte die Formulierung der Tatsachen lauten:

Wenn Fettsäuren im Körper verbrennen, ohne daß gleichzeitig eine gewisse Menge von Kohlenhydraten mitverbrennt, so ist die wichtigste Vorbedingung für die Steigerung der Azetonkörper über ihre normale, sehr kleine Menge hinaus gegeben.

Unentschieden bleibt freilich, wie die Kohlenhydrate und andere als Hemmungsstoffe der Azetonkörperbildung erkannte Substanzen ihre antiketogene Wirkung zur Geltung bringen. Die Kenntnisse über den Abbau der Kohlenhydrate und den der Fette sind noch zu unvollständig, um sagen zu können, welche Phase des Kohlenhydrat- bzw. des Fettabbaues bei jenem Vorgang in Betracht kommt. Wir wissen auch nicht, ob die Azetonkörper in größerem Umfange als normales, intermediäres Produkt des Fettabbaues gelten dürfen, oder ob dieser Weg nur eingeschlagen wird, wenn keine Kohlenhydrate in den Fettabbau eingreifen. Man könnte hier an einen Prozeß denken, wie ihn O. Nasse (241) vor langer Zeit unter dem Namen „sekundäre Oxydation" beschrieben hat.

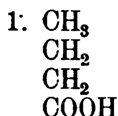
Daß die Oxybuttersäure als reguläres normales Zwischenprodukt auftritt und dann sofort weiter oxydiert wird, ist durchaus möglich und wahrscheinlich. Denn der gesunde Organismus hat die Fähigkeit, wenn er gleichzeitig Kohlenhydrate erhält, die zugeführte Säure vollkommen zu zerstören [Geelmuyden, R. Waldvogel, L. Schwarz (242)]. Dagegen ist zugeführtes Azeton auch für den Gesunden bei kohlenhydratreicher Kost sehr schwer verbrennlich [L. Schwarz, H. Chr. Geelmuyden, J. Müller (243)].

Anders steht es mit dem im Körper selbst gebildeten Azeton; es wird vielleicht — mit größter Wahrscheinlichkeit aus Leuzin (G. Embden und M. Almagia, G. Embden, H. Salomon und Fr. Schmidt) — vom normalen Organismus Azeton dauernd gebildet (236); aber im normalen Organismus wird es am Ort seiner Entstehung, in der Leber, sofort (in statu nascendi) weiter zerstört, während die überlebende, künstlich durchblutete Leber dies nicht vermag. Ob auch aus unverzweigten gewöhnlichen Fettsäuren im normalen Organismus Azeton entsteht, ist eine andere Frage.

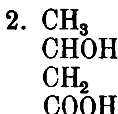
Dagegen entsteht, wie schon bemerkt, aus den gewöhnlichen Fettsäuren mit unverzweigter Kette und gerader C-Atomzahl, allem Anschein nach — unter intermediärer Buttersäurebildung — regelmäßig Oxy-

buttersäure. Wenn dieses richtig ist, so sind unter gewissen Umständen beim Diabetiker Kräfte wirksam, die die Oxybuttersäure hindern, in der normalen Weise abgebaut zu werden.

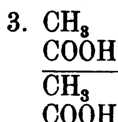
Als normalen Abbau könnte man folgende Formelkette betrachten



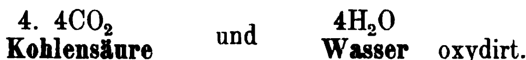
Buttersäure; daraus unter Hinzutritt von 1 O-Atom an das β-C-Atom



β-Oxybuttersäure; hier scheiden sich die Wege des normalen und pathologischen Abbaues. Normaler Weise entstehen unter Aufnahme eines weiteren O-Atoms, und unter Sprengung zwischen α- und β-C-Atom, d. h. unter Oxydation in dem einen und unter Reduktion in dem andern Teile der Kette, zwei Moleküle

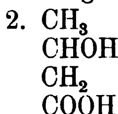


Essigsäure; diese, höchst leicht verbrennbar, wird dann unter weiterem Eintritt von 8 O-Atomen zu

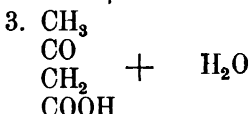


Die Hinderung des Abbaus, von der wir sprachen, setzt nun offenbar in dem Momente ein, wo die Oxybuttersäure zwischen α- und β-C-Atom in 2 Essigsäure-Moleküle zerrissen werden sollte. Statt dessen bleibt die Reduktion im zweiten Teile der Kette aus, es erfolgt nur die Oxydation in dem ersten Teile der Kette; d. h. es wird Azetessigsäure gebildet, aus der dann weiter unten CO_2-Abspaltung Azeton entsteht.

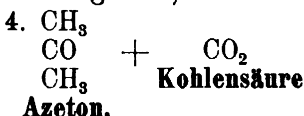
Pathologische Formelkette:



β-Oxybuttersäure; daraus unter Mitwirkung eines O-Atoms weitere Oxydation an β-C-Atom und Wasseraustritt



Azetessigsäure; daraus in bekannter Weise dann Zerfall in



Wie die Kohlenhydrate und antiketogenen Substanzen es bewirken, den Abbau in die Richtung der ersten Formelkette zu lenken, und warum bei ihrer Abwesenheit der durch die zweite Formelkette angezeigte Weg bevorzugt wird, wissen wir nicht.

Wenn der normale Abbauweg eingeengt wird, so wird ein Teil der Oxybuttersäure auf den anderen Weg gedrängt, und es erscheint Azeton nebst Azetessigsäure im Harn.

Schreitet die Einengung des normalen Weges fort, so reicht der zweite Weg nicht aus, um die ganze Menge der zum Abbau drängenden Oxybuttersäure zu bewältigen, und diese Säure selbst tritt in mehr oder weniger grossen Mengen in den Harn über.

2. Besonderheiten der Ketonurie bei Diabetes mellitus.

Was wir oben ganz allgemein als „Vorbedingung" der Ketonurie bezeichneten, trifft beim Diabetiker in besonderem Maße zu — teils weil er wenig Kohlenhydrate nimmt, teils weil er sie nicht benützt. Er ist häufig ungünstiger gestellt als ein Nichtdiabetiker, der nur von Eiweiß und Fett sich ernährt oder der hungert; denn darüber hinaus scheidet er ja in schweren Fällen Kohlenhydrate aus, die sich von Albuminaten ableiten; auch der Eiweißzucker wirkt, ebenso wie das Nahrungskohlenhydrat, antiketogen, denn mit Erhöhung des Eiweißumsatzes sinkt häufig die Azetonurie [G. Rosenfeld, F. Hirschfeld, Waldvogel, Talma (245)] — vorausgesetzt, daß das Eiweiß nicht die Glykosurie mächtig in die Höhe treibt, und damit die Hemmungswirkung des Eiweißzuckers für den Körper verloren geht. Da dies wenig beachtet, seien aus vielen Beobachtungen hier einige mitgeteilt:

	N-Umsatz	Zucker	Azeton	NH_3
Wa	6,10 g	7,3 g	0,58 g	1,7 g
	15,32	82,7	2,14	3,0
Mi	9,53	19,1	1,18	2,3
	16,62	54,7	2,90	3,4
Ab	6,30	5,2	0,42	1,7
	17,25	60,4	1,76	3,8

Jede Zahl ist das Mittel aus 3 einander folgenden Tagen. Die Diät war stets kohlenhydratfrei; nur d. Fleischzufuhr war i. beid. Per. jed. Falles verschied.

L. Borchardt (235a), davon ausgehend, daß die verschiedenen Eiweißkörper verschiedene Mengen kohlenhydratbildender Kerne enthalten, prüfte, ob sich — wie die Theorie verlange — Differenzen in ihrer antiketoplastischen Wirkung ergäben. Seine Versuche an Zuckerkranken ließen ihn folgeude Skala aufstellen:

Protamin
Histon
Eiereiweiß
Pankreas
Kasein.

In der Richtung von oben nach unten nimmt der Gehalt an Monaminosäuren (Kohlenhydratbildner) und nach Borchardt's Deutung seiner Versuche gleichfalls die antiketoplastische Kraft zu.

Die Resultate Borchardt's sind aber doch nicht eindeutig genug, um zu solchen Schlüssen zu berechtigen. In der Frage selbst werden jedenfalls die Arbeiten Embden's neue Gesichtspunkte einführen, da sich ja doch zeigte, daß die gleiche Atomgruppe (z. B. Leuzin) zuckerbildend und azetonbildend, antiketoplastisch und ketoplastisch wirken kann.

Genau entsprechend den aus der Physiologie der partiellen Inanition bekannten Tatsachen findet man im Durchschnitt beim Diabetiker um so mehr Azetonkörper, je mehr die Toleranz für Kohlenhydrate gelitten hat, und auch andere Erscheinungen wiederholen sich.

Viele der ermittelten Tatsachen bedürfen zu ihrer Erklärung nicht des Eingreifens spezifisch-diabetischer Stoffwechselanomalien:

Bei geringer Ketonurie wird nur Azeton ausgeschieden. Gewöhnlich überwiegt das Harnazeton, doch können auch beträchtliche Mengen mit der Exspirationsluft entweichen [L. Schwarz, J. Müller (246)]; man fand darin etwa 20—40 % des Gesamtazetons. — Wenn das Harnazeton auf 0,4—0,5 g täglich ansteigt, tritt in der Regel die Eisenchloridreaktion auf, der Harn enthält auch Azetessigsäure. Diese Zahl gründet sich auf mehrere hundert Fälle, die ich darauf durchsah. Manchmal schon zu gleicher Zeit, gewöhnlich erst wenn die Analyse des Harns 0,8—1,0 g Azeton ergibt, wird auch β-Oxybuttersäure im Harn nachweisbar. Bei Azetonmengen von 1,5 g und darüber fehlt sie nur ausnahmsweise. Je mehr die beiden Säuren im Harn auftreten, desto mehr tritt das Azeton der Atmungsluft im Verhältnis zu den Gesamtazetonkörpern des Harns zurück. Seine absolute Größe kann aber doch beträchtlich sein, was sich ja auch an dem starken Azetongeruch verrät, den die Kranken verbreiten; z. B. in einem Falle von Schwarz (247). Mittel aus 3 Tagen:

Azeton im Harn . . .	6,97 g
Azeton exspiriert . . .	4,9 g
Oxybuttersäure im Harn	43,9 g

In einem anderen seiner Fälle wurden im Mittel von 8 Tagen 19,2 g Azetonkörper, auf Oxybuttersäure umgerechnet, ausgeschieden. Es entfielen:

41,2 % auf Oxybuttersäure im Harn,
43,5 % „ Azeton und Azetessigsäure im Harn,
15,3 % „ „ in der Exspirationsluft.

Die großen Gesetze der Ketonurie lassen sich gewiß auch ohne Berücksichtigung des Atmungsazetons erkennen; sie sind ja auch alle ohne Berücksichtigung desselben gewonnen (mit Ausnahme der Tatsache, daß Azeton schwer verbrennlich ist); für das Studium von Einzelheiten ist die Bestimmung des Atmungsazetons aber doch nicht mehr zu entbehren.

Die Menge der Azetonkörper (als Oxybuttersäure berechnet) wurde früher erheblich überschätzt. Zahlen wie die von E. Külz (bis 226 g täglich) beruhen auf fehlerhafter Methodik (248). Es ist das Verdienst von Magnus-Levy (235), dies richtig gestellt zu haben. In der Regel

werden selbst in vorgeschrittenen Fällen 30—40 g Oxybuttersäure nicht überschritten; doch kommen zweifellos auch höhere Werte vor [Weintraud, Schwarz, Geelmuyden, Magnus-Levy u. a. (249)]. In meinem Laboratorium wurden öfters in längeren Perioden Durchschnittswerte von 50—60 g festgestellt (Methode von Magnus-Levy). Das Verhältnis, in dem die Oxybuttersäure zu der Summe des Azetons und der Azetessigsäure im Harn auftritt, ist nicht konstant. In leichteren Fällen überwiegt die jodoformbildende Substanz; je höhere Werte aber die Ketonurie erreicht, desto mehr verschiebt sich der Quotient zu Gunsten der Oxybuttersäure, so daß in den vorgeschrittenen Graden der Azidosis die Oxybuttersäure $^2/_3$—$^3/_4$ der gesamten Azetonkörper auszumachen pflegt. Dies hängt zum Teil von Nebenumständen ab, z. B. von der Zufuhr von Alkalien. Diese üben auf die Oxybuttersäure einen ausschwemmenden Einfluß aus, so daß — wenigstens vorübergehend — ihre Menge ansteigt [Magnus-Levy, Mohr und A. Loeb, Waldvogel, Schwarz (250)], während das Azeton durch Alkalien weniger beeinflußt wird. Wo dieses doch geschieht [z. B. in einem Falle von Weintraud (251) und von Magnus-Levy (240)], hat das Alkali offenbar eine größere Menge von Azetessigsäure in den Harn übergeführt. Es sind aber auch Fälle bekannt, wo das Alkali die Azetonkörper nicht nennenswert beeinflußte oder gar eine Verminderung nach sich zog (Mohr und Loeb). Man muß bei der Ketonurie der Diabetiker noch mit manchen unbekannten Faktoren rechnen (cf. unten).

Fettsäuren erhöhen, wie bei der nichtdiabetischen Ketonurie, die Ausscheidung der Ketonkörper. Am auffallendsten tun dies die niederen Fettsäuren, Buttersäure, Valeriansäure[1]), Kapronsäure [Schwarz, Loeb und Mohr (252)], vielleicht auch Essigsäure [G. Satta (235)]. Bei einem Kranken meiner Klinik brachten 56 g Buttersäure eine Mehrausscheidung von 22 g Azetonkörpern [A. Loeb (252)], so daß es schon damals schien, was inzwischen bewiesen ist, dass die Buttersäure direkt in Oxybuttersäure übergehen kann.

Für die Ernährung der Zuckerkranken kommt der schädliche Einfluß der niederen Fettsäuren wenig in Betracht. Immerhin enthält die Butter oft so viel niedere Fettsäuren (als freie Säure oder als Triglyzerid), daß man gut tut, sie mit kaltem Wasser gründlich durchzukneten [v. Noorden (253)].

Höhere Fettsäuren, aus deren Triglyzeriden unsere Nahrungsfette bestehen, können gleichfalls zur Steigerung der Azetonkörper beitragen, jedesmals nach vorherigen intermediärer Bildung von Buttersäure; aus je 100 g Fett können annähernd 28—30 g Buttersäure im Organismus hervorgehen. Entsprechende Beispiele finden sich bei Waldvogel, L. Schwarz, A. Loeb, R. Lépine, G. Satta, K. Grube, Zaudy, A. Hesse, E. P. Joslin (254). Doch handelt es sich immer nur um

---

1) Nach G. Embden's neuen, mehrfach erwähnten Untersuchungen sicher nur die Isovaleriansäure.

wenige Dezigramm oder Gramm, selbst bei maximaler Fettzufuhr — und auch das nur vorübergehend. Nach einigen Tagen senkt sich die Kurve wieder. Häufig bleibt jede Steigerung der Ketonurie aus; nach meinen Erfahrungen bilden die Fälle, wo eine Steigerung ausbleibt oder nur sehr undeutlich ist, sogar die überwiegende Mehrzahl. Dies ist leicht verständlich. Durch Fettzufuhr wird ja die Fettzersetzung nicht wesentlich erhöht (cf. S. 34) — ganz anders wie bei Albuminaten und Kohlenhydraten. Nur im Anfang kann sich eine gewisse Massenwirkung des Fettes Geltung verschaffen und den Fettumsatz auf Kosten des Eiweißes und der etwa vorhandenen Kohlenhydrate in die Höhe treiben. Im übrigen bedingt die Fettzufuhr nur, daß Nahrungsfett anstelle von Körperfett eingeschmolzen wird. Das Körperfett verhält sich in Bezug auf Azetonkörper wahrscheinlich genau ebenso wie das Nahrungsfett. Die vergleichenden Untersuchungen über Ketonurie bei Inanition und bei Fleisch-Fettdiät sprechen dafür [G. Satta (235)]. Wie beim nichtdiabetischen Ketonuriker tritt der positive Einfluß des Fettes nur hervor, wenn der Kohlenhydratumsatz aufgehoben oder stark vermindert ist. So lange ein Diabetiker noch etwa 80—100 g Kohlenhydrate assimiliert und verbrennt, kann man seine Ketonurie durch Fettzulage nicht wesentlich steigern [G. Satta, L. Mohr (255)].

Als antiketogen haben sich beim Diabetiker wie beim Nichtdiabetiker zunächst die Amylazeen und die Hexosen erwiesen, natürlich nicht in dem Umfange wie sie genossen, sondern wie sie im Körper verbraucht werden. Da der Diabetiker, selbst in schweren Fällen, unter Massenangebot von Kohlenhydraten meistens einen gewissen Teil davon zersetzt, macht die Therapie hiervon Gebrauch. Besonders günstige Erfahrungen machte ich mit Hafermehl, von dem selbst in schwersten Fällen ein großer Teil oxydiert wird (cf. S. 63). Im übrigen lassen folgende Substanzen eine antiketogene Wirkung erkennen:

Albuminate, mit gewisser Einschränkung (cf. oben S. 72).
Pentosen [Mohr und Loeb (250)].
Glykonsäure [Schwarz, L. Mohr (235)].
Glyzerin [F. Hirschfeld (245), Satta (255)].
Zitronensäure [Satta (255)].
Milchsäure [O. Meyer, Satta (255a)] (ungleichmäßig) eigene Beobachtungen[1]).

Es ist wichtig, die Reihe der antiketogenen Substanzen, deren es sicher noch viele gibt, zu vervollständigen — teils aus therapeutischen Gründen, teils um zu erkennen, in welcher Phase ihres Abbaues die Kohlenhydrate die Hemmung vollziehen.

Während in allen diesen wichtigen Punkten zwar quantitative, aber keine prinzipiellen Unterschiede gegenüber der Ketonurie des Nicht-Diabetikers hervortreten, ist dies in anderer Beziehung wohl der Fall, so

1) Sehr starkes Heruntergehen der Ammoniakzahl in den auf S. 38 tabellarisch geschilderten Versuchen.

daß man über den Einfluß des Kohlenhydratausfalls hinaus die Azetonkörperbildung als eine spezifisch diabetische Stoffwechselstörung ansehen muß. Diese spezifische Störung, die in den verschiedenen Fällen von Diabetes und in verschiedenen Stadien desselben Falles sehr ungleich ausgeprägt ist, herrscht oft so sehr vor, daß sich die physiologischen Gesetze der Ketonurie ganz zu verwischen scheinen.

1. Es gibt Diabetiker, die eine recht gute Toleranz für Kohlenhydrate haben, bezw. infolge besonderer Auswahl der Kohlenhydrate etc. soviel resorbieren und oxydieren (z. B. 70—100 g am Tage), daß ein Nicht-Diabetiker durchaus keine Azetonurie bekommen würde; Diabetiker scheiden trotzdem häufig ansehnliche Mengen von Azetonkörpern aus. Einige Fälle[1]) sollen als Beispiel dienen:

Fall	Kohlenhydrat			Azeton im Harn
	in der Nahrung	im Harn (Reduktions-Analyse)	assimiliert	
	g	g	g	g
Frl. S.	150	77	73	2,3
Herr Ta.	150	66	84	2,3
Fr. Ti.	150	92	58	4,7
Fr. W.	150	74	76	2,8
Herr M.	150	58	92	1,1

2. Viele Diabetiker beantworten den Uebergang von gemischter Diät zur kohlenhydratfreien Diät mit starker Ketonurie und verlieren dieselbe nicht, bis man wieder Kohlenhydrate gibt (prognostisch sehr ungünstig!). Sie verhalten sich im Prinzip wie ein Nicht-Diabetiker, nur daß die Ausschläge viel größer sind.

3. Bei Anderen steigt nach dem Uebergang zur strengen Diät die Ketonurie nur ganz vorübergehend oder überhaupt nicht, oder sie sinkt nach kurzer Erhebung bedeutend ab. Dies weicht von der Ketonurie des Nicht-Diabetikers durchaus ab und ist nur dadurch zu erklären, daß unter dem Einfluß der völligen Kohlenhydratentziehung sich auch die Funktionen besserten, welche zur Ketonurie führen.

In der folgenden Tabelle zeigt jede Zahl das Mittel aus je 3 Tagen an. Zu keiner Zeit der Beobachtungen trat Eisenchloridreaktion auf, während man dieselbe bei kohlenhydratfreier Diät der Gesunden hätte erwarten müssen (cf. Bd. I, 534).

Ich habe auf diese Verhältnisse schon vor längerer Zeit nachdrücklich hingewiesen, unter Erwähnung eines Falles, wo im Anfang der strengen Diät 4,5 g Azeton ausgeschieden wurden, die sich unter Fort-

1) In jedem dieser Fälle war die Eisenchloridreaktion stark positiv; Oxybuttersäure wurde qualitativ nachgewiesen; der Atem roch stark nach Azeton. Die Azetonzahlen der letzten Kolumne geben daher nicht die absoluten Mengen der ausgeschiedenen Azetonkörper an, genügen aber, um das oben gesagte zu erhärten. Alle Werte sind Durchschnitte aus mehreren Tagen.

	Strenge Diät + 75 g Brot		Strenge Diät Erste 3 Tage		Strenge Diät Zweite 3 Tage		Strenge Diät Dritte 3 Tage	
	Zucker	Azeton	Zucker	Azeton	Zucker	Azeton	Zucker	Azeton
Frau R.	Spur	< 0,1	0	< 0,1	0	< 0,1	0	< 0,1
Huy.	7,0	0,07	0	0,168	0	< 0,13	0	0,08
Ri.	10,1	0,12	2,0	0,11	0	0,08	0	0,09
Ha.	25,1	0,21	5,2	0,18	0	0,19	0	0,11

führung der gleichen Diät binnen drei Wochen auf 1,0 und weniger verminderten [v. Noorden (256)]. Einen lehrreichen Fall veröffentlichte G. Satta (235) aus meiner Klinik. Der Patient (sehr schwerer Diabetes) schied bei gemischter Diät 2,21 g Azetonkörper aus (als Oxybuttersäure berechnet); an den beiden ersten Tagen der strengen Diät durchschnittlich 19,1 g Azetonkörper und 141 g Zucker. Obwohl dann sehr große Mengen Fett (Sesamöl, Butter, Rinderfett, Schweinefett, 150—200 g täglich) gegeben wurden, sank die Ketonurie kontinuierlich und betrug am 11.—13. Tage der strengen Diät nur 1,5 g (Zucker = 114 g); nach vier weiteren Tagen war die Ketonurie auf 0,8 g gesunken. Aehnliches findet sich bei v. Jaksch, Wolpe, Weintraud, besonders auch bei C. A. Herter, Pavy (256a).

4. In verschiedenen Phasen der Krankheit verhält sich die Ketonurie trotz gleicher Diät und annähernd gleichem Zuckerumsatz ganz verschieden (conf. die folgende Tabelle).

Dies läßt sich nicht durch „Gewöhnung" allein erklären, die beim Diabetiker sicher eine ähnliche Rolle spielt, wie beim Nicht-Diabetiker. Denn manchmal schwankt die Ketonurie bei gleicher Nahrung periodenweise auf und nieder, andere Male bewegt sie sich allmählich in aufsteigender Richtung, also ganz entgegen dem, was aus „Gewöhnung" hervorgehen könnte.

Name	Erste Periode			Zweite Periode			Zeit zwischen beid. Perioden	Diät
	Zucker	Azeton	NH_3	Zucker	Azeton	NH_3		
O. K.	0	0,405	—	0	0,060	—	3 Monate	streng u. 50 g KH
Ki.	20	0,51	1,4	23,1	0,91	2,5	6 „	„ „ 50 g KH
Bo.	42	1,2	1,5	49,1	2,61	3,8	18 „	„ „ 50 g KH
Go.	31	1,0	1,9	28,0	0,31	0,8	4 „	„ ohne KH
An.	38	1,7	1,8	31,0	0,52	1,1	23 „	„ ohne KH

5. Verschiedene Patienten zeigen trotz gleicher Diät, gleicher Lebensweise und annähernd gleichem Zuckerumsatz ganz verschiedene Ketonurie; am deutlichsten ist dies bei Leuten, die bei ihrer Diät völlig zuckerfrei sind; man weiß dann sicher, daß sie annähernd gleiche Mengen Kohlen-

hydrat umsetzen. Die gleiche Menge „Hemmungskörper" hat aber ganz verschiedene Wirkung. Zwei Beispiele mögen dies illustrieren:

Bei dem 50 jährigen Adolf S. tritt nach 4 Tagen strenger Diät Zuckerfreiheit ein, bei dem 25 jähr. Fräulein Anna R. erst nach 10 Tagen strenger Diät, unter Einschaltung von zwei „Gemüsetagen". Nachdem die ersten 8 Tage völliger Zuckerfreiheit vorüber sind, werden bei beiden Patienten unter Fortführung der gleichen strengen Diät alle hier interessierenden Harnzahlen bestimmt. Die Zahlen bedeuten die Mittelwerte von 10 Tagen [L. Mohr (235)].

	Adolf S.	Anna R.
Harnmenge . . .	1530 g	1980 g
Stickstoff	16,8 g	13,5 g
Zucker	0	0
Azeton	0,08 g	1,1 g
Oxybuttersäure . .	0	15,0 g
Eisenchloridreaktion	0	+
Ammoniak . . .	0,9 g	1,9 g

Zwei Diabetiker, beides kräftige Personen von annähernd gleichem Körpergewicht (65, bezw. 67 Kilo), genossen seit 10 Tagen die gleiche höchst kohlenhydratarme Nahrung (250 g Fleisch, sonst Eier, Käse, Butter, grüne Gemüse). Beide waren annähernd im N-Gleichgewicht und unter der strengen Diät völlig zuckerfrei. Da sie beide unter gleichen äußeren Verhältnissen lebten, darf man annehmen, daß sie nicht nur den gleichen Stickstoff- und Kohlenhydratumsatz, sondern auch ungefähr gleichen Fettumsatz hatten. Der eine schied an den folgenden 4 Tagen durchschnittlich 25 g Azetonkörper im Harn aus, der andere 1,2 g (auf Oxybuttersäure berechnet).

Solche Differenzen, die manchmal noch viel größer ausfallen, kann man nicht durch „individuelle" Besonderheiten erklären. In der ersten Gruppe (niedrige Werte) haben wir eine Ketonurie, die sich in keiner Weise von der unterscheidet, die man auch bei Gesunden unter Eiweiß-Fettdiät findet (Bd. I, 529 ff), in der zweiten Gruppe (hohe Werte) addiert sich eine spezifisch diabetische Stoffwechselstörung hinzu.

Wie schon mein früherer Assistent L. Mohr (235) ausführlich begründete, weist alles darauf hin, daß die Ketonurie der Diabetiker eine gewisse Sonderstellung einnimmt oder vielmehr einnehmen kann, denn nicht bei allen Diabetikern finden wir Abweichungen von den für Gesunde geltenden Gesetzen. Wo wir sie aber finden, da ist offenbar nicht nur der quantitative Abbau, sondern auch die qualitative Verwendung der Kohlenhydrate oder der Fette für diese Erscheinung maßgebend.

Wir wissen, daß beim Diabetiker die Verwendung der Kohlenhydrate nach verschiedener Richtung gestört sein kann: 1. Störung der Oxydation; 2. Störung der Fähigkeit, aus Kohlenhydraten Fett zu bilden; 3. Störung der Fähigkeit, aus Kohlenhydraten Glykogen zu bilden und dieses festzuhalten. Diese drei Anomalien des Stoffwechsels sind wohl

nicht in jedem Falle von Diabetes in gleichem Grade entwickelt (cfr. S. 25); für die Höhe der Ketonurie dürfte es von ausschlaggebender Bedeutung sein, ob die eine oder andere, oder ob alle drei Funktionen gestört sind.

Noch näher liegt wohl der Gedanke an eine primäre qualitative Störung des Fettstoffwechsels. Dies findet sich in der Arbeit meines Schülers L. Mohr (235) klar ausgesprochen. In den Arbeiten von R. Waldvogel, G. Satta, L. Schwarz, H. Ch. Geelmuyden (235 und 244) sind unabhängig davon die gleichen Gesichtspunkte entwickelt. Während aber Geelmuyden meint, daß es zwei gegensätzliche Wege des Fettabbaues gäbe, von denen der eine über die Azetonkörper, der andere über Kohlenhydrate zu Kohlensäure und Wasser führe, möchte ich zur Prüfung empfehlen, ob nicht die Azetonkörperbildung aus Fett eng mit der Zuckerbildung aus Fett verbunden ist. In meinem Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels (1893) wurde ausgeführt, daß die Zuckerbildung aus Fett als ein „fakultativer Prozeß" des Tierkörpers zu bezeichnen sei, d. h. nur dann sich vollziehe, wenn der Organismus aus irgend einem Grunde Mangel an Kohlenhydrat leidet (cf. S. 37). Dies ist sowohl im Hunger, wie bei Eiweiß-Fettdiät, wie in schweren Fällen von Diabetes der Fall. Wenn wir uns dieser Hypothese bedienen, so wird die Verbindung zwischen der Ketonurie des Nicht-Diabetikers und des Diabetikers wieder enger geknüpft und unter einheitlichen Gesichtspunkt gebracht. Auch die Hemmungswirkung der Kohlenhydrate und anderer antiketogener Substanzen ist für diese Theorie leichter verständlich: sie treten der Zuckerbildung aus Fett und damit der Entstehung der als Nebenprodukt abfallenden Azetonkörper entgegen. Vergl. hierüber auch die neuen Untersuchungen von Embden, die ich auf S. 70 besprach.

Wir haben also nach dieser Darstellung mit der Tatsache zu rechnen, daß niedere Fettsäuren stets die Azetonkörper vermehren, und mit der Hypothese, daß höhere Fettsäuren dies nur tun, wenn sie in abnormer Weise, zum Zweck der Zuckerbildung, abgebaut werden.

Daß nicht nur die Menge, sondern auch die Verbrauchsart des zersetzten Fettes von Bedeutung ist, scheint mir aus Arbeitsversuchen hervorzugehen. Ein Diabetiker mit schwerer Glykosurie, der 5 Tage bei gleicher strenger Diät gelebt hatte, schied im Durchschnitt 25 g Zucker und 20 g Azetonkörper im Harn aus. Eine Besteigung des Feldbergs i. T. (Niveauunterschied 660 m) brachte folgende Werte: 18 g Zucker, 18 g Azetonkörper, und an den folgenden beiden Tagen 25,7 g Zucker und 22 g Azetonkörper. Der N-Umsatz schwankte in der ganzen Zeit wenig: von 16 bis 19 g; die Nahrung blieb natürlich immer gleich. Hier haben wir also die Erscheinung, daß die besondere Art des Fettumsatzes, die sich bei Muskelarbeit vollzog, die Ketonurie eher verminderte als erhöhte. Die vereinzelte Erfahrung genügt aber nicht, um dies zum Gesetz zu stempeln. Einige andere Beispiele sind früher erwähnt

(S. 66). Auch F. Hirschfeld fand keinen wesentlichen Einfluß der Muskelarbeit auf die Azetonurie (238).

Die umfangreiche Bildung von Azetonkörpern, die — wie wir sahen — nicht jedem Fall von Diabetes eigentümlich ist, hat zur Folge, daß ansehnliche Energiemengen dem Körper verloren gehen:

1 g Oxybuttersäure hat den Wert von 4,536 Kalorien.

Bedenkt man, wieviel Brennmaterial auch durch den Zuckerabfluß dem Körper entzogen wird, so versteht man die Schwierigkeit, die es oft hat, trotz starker Nahrungszufuhr das Maß der Erhaltungskost zu erreichen und Stoffeinbuße zu verhüten (cf. S. 46 u. ff.). Doch liegt hier nicht die Hauptgefahr der Azetonkörperbildung.

3. Azidosis.

Ihre wichtigste Folge ist die Säureüberschwemmung des Blutes und der Gewebe, ein Zustand, den man jetzt — nach dem Vorgang von Naunyn — als „Azidosis" bezeichnet. Schon der Entdecker der β-Oxybuttersäure, E. Stadelmann (257)[1], erkannte die toxische Bedeutung der vermehrten Säurebildung für das diabetische Koma, dessen Aehnlichkeit mit der von Fr. Walter studierten tierexperimentellen Säurevergiftung sofort auffiel. Diese Lehre ist dann von Minkowski, F. Kraus, Naunyn und namentlich von Magnus-Levy weiter ausgebaut worden (260). Auch die Werke von Lépine, Saundby, Williamson, v. Mering, v. Noorden stellen sich im wesentlichen auf den gleichen Standpunkt (261).

Allen anderen Säuren voran ist die Oxybuttersäure als Ursache der Azidosis zu beschuldigen, wenn auch Azetessigsäure und vielleicht auch einige andere organische Säuren ihre Wirkung verstärken mögen [flüchtige Fettsäuren, Th. Rumpf (262)]. Manche Autoren suchten das toxische Agens mehr in „Vorstufen" der β-Oxybuttersäure; W. Sternberg und K. Grube bezeichneten die β-Amidobuttersäure als solche (263). Diese Abstammung der β-Oxybuttersäure ist aber höchst ungewiß; die Beweisführung Grube's wurde von Magnus-Levy als unrichtig erkannt (264). Wenn wir auch zugeben müssen, daß an den schweren Vergiftungserscheinungen, wie sie sich uns im Coma diabeticum darbieten, andere Stoffe — vielleicht Vorstufen der Oxybuttersäure — in hervorragender Weise mitbeteiligt sein können, so ist doch die eigentliche Säureüberladung des Körpers (Azidosis) im wesentlichen auf Oxybuttersäure selbst

1) Die im Harn entdeckte neue Säure wurde von Stadelmann anfangs für d-Krotonsäure gehalten und bald darauf von E. Külz und gleichzeitig von Minkowski als β-Oxybuttersäure identifiziert (258). Das eigentliche Verdienst gebührt aber Stadelmann, der im Hinblick auf die hohe Ammoniakausscheidung im schweren Diabetes den Harn zielbewußt auf eine organische Säure verarbeitete.

zurückzuführen. Hieran lassen die Untersuchungen von Magnus-Levy keinen Zweifel übrig (240).

Zahlen sprechen hier ein deutliches Wort. Man fand ansehnliche Mengen der Säure im Körper. L. Hugounenq gewann 4,27 g aus dem Blut einer Diabetesleiche, Minkowski wies 2,2 ‰ im Blute, Magnus-Levy 1,5 bis 2,2 ‰ in den Organen und im Blute von Diabetikern nach (265).

Gegen vermehrte Bildung von Säure und gegen ihren toxischen Einfluß auf die Gewebe besitzt der menschliche Organismus ein wirksames Schutzmittel in der Absättigung durch Ammoniak (cf. Band I, S. 109 u. 516). Große Mengen desselben werden durch die Säuren gebunden und durch den Harn ausgeschieden. Freilich nicht jeder Diabetiker scheidet mehr Ammoniak aus, als der Zusammensetzung seiner Nahrung entspricht. Man findet in der großen Mehrzahl der leichten Fälle zwischen 1 und $1^1/_2$ g Ammoniak im Tagesharn und als Relation zwischen Gesamtstickstoff und Ammoniakstickstoff etwa $\frac{10 \text{ bis } 12}{1}$. Wenn die Zahlen etwas höher als normal liegen, so gibt die reichliche Fleischkost der Diabetiker eine genügende Erklärung dafür [A. Schittenhelm und A. Katzenstein (265a)]. Bei Einschränkung der Fleischzufuhr sind kleine Werte, wie 0,5 bis 0,7 g Ammoniak, die Regel.

Dagegen sind in schweren Fällen Ausscheidungen von 4 bis 6 g Ammoniak, Wochen und Monate hindurch, nichts Ungewöhnliches. Größere Mengen, bis 10 g und darüber, gehören selbst in den Vorbereitungsstadien des Koma und in diesem selbst zu den Ausnahmen. Stadelmann (257) fand einmal 12 g pro die; die höchste Zahl, der ich begegnete, war 10,5 g; nicht weniger als 45 % des gesamten Stickstoffs war in Form von Ammoniak ausgeschieden. Gewöhnlich ist der Ammoniak freilich — selbst wenn er zu hohen Werten ansteigt — nicht mit mehr als 20 bis 25 % an dem Gemisch der Stickstoffsubstanzen des diabetischen Harns beteiligt.

Wo die Ammoniakzahl über den von der Kost vorgezeichneten Wert hinauswächst, darf man beim Diabetiker die Ausscheidung abnormer Säuremengen voraussetzen. Dies ist durch die Untersuchungen von E. Stadelmann, H. Wolpe, Magnus-Levy und durch viele Einzelbeobachtungen anderer Autoren genügend erhärtet (266). Magnus-Levy bezeichnet das Ammoniak geradezu als Index für die Azidosis und konnte aus dem vorliegenden Material den Nachweis führen, daß die Ammoniakzahl des Harns eine annähernde Schätzung der ausgeschiedenen β-Oxybuttersäure gestatte; jedes Gramm NH_3, das über die von der Eiweißzufuhr abhängige NH_3-Menge hinaus ausgeschieden wird, entspricht etwa 6 g β-Oxybuttersäure (genauer = 6,12 g).

Natürlich gelten diese Verhältniszahlen nur, wenn man dem Körper nicht arzneiliche Gaben von fixem Alkali zugeführt hat. Mit dessen Hilfe kann die Ammoniakausscheidung außerordentlich stark herunter-

gedrückt werden [Wolpe, W. Weintraud, Magnus-Levy, D. Gerhardt und W. Schlesinger, E. Külz (267) u. a.]. Die stärkste Einwirkung von Natr. bicarb., die ich selbst sah, war folgende:

ohne Natr. bicarb.	im Mittel von	4 Tagen:	6,9 g NH_3
mit 30 g „	„ „ „	4 „	2,0 g „
ohne „	„ „ „	4 „	5,7 g „

Gewöhnlich ist aber die Einwirkung des fixen Alkali viel geringer, z. B. in einem Falle von Gerhardt und Schlesinger:

mit 20 g Natr. bicarb.	im Mittel von	4 Tagen:	3,03 g NH_3
ohne „	„ „ „	7 „	4,45 g „
mit 20 g „	„ „ „	4 „	4,19 g „

Ich fand, 10 Fälle herausgreifend, wo die NH_3-Ausscheidung 4 bis 6 g betrug, daß der Aufnahme von je 30 g Natr. bicarb. täglich eine NH_3-Verminderung um durchschnittlich 10—22 % folgte. Die Nahrung blieb in den beiden Vergleichsperioden (je 3—5 Tage) unverändert.

Offenbar wird das Ammoniak, wenn es von der intrazellulär entstehenden Säure einmal verankert worden ist, nur zum kleinen Teil wieder freigegeben, wenn das Salz in den umspülenden Säften auf fixes Alkali trifft. Immerhin erleichtert letzteres die Ausschwemmung der Säure, denn oft erhebt sich unter seinem Einfluß die Ausscheidung der Oxybuttersäure in steiler Kurve.

Beispiel von Magnus-Levy (267a):

Tage	Natr. bicarb.	Azetonkörper als Oxybuttersäure berechnet	NH_3-Stickstoff	N
1.—3.	15—18 g	43,2 g	3,13 g	12,3 g
4.	109 g	93,3 „	2,96 „	16,5 „
5.	102 „	107,6 „	1,54 „	21,4 „
6.	45 „	57,0 „	1,90 „	16,4 „
7.	36 „	45,8 „	2,85 „	20,7 „

Wenn dies theoretisch leicht verständliche Resultat der Alkalitherapie nicht immer zutrifft, so muß man bedenken, daß nicht in jedem Falle von krankhaft vermehrter Säurebildung auch eine Säurestauung vorhanden sein muß. Daran mahnen auch die Fälle, wo monate- und jahrelang bei gutem Allgemeinbefinden große Mengen von Oxybuttersäure ausgeschieden werden [Fälle von Weintraud, v. Noorden, Sandmeyer, Naunyn u. A. (268)]. Nicht die Säure, die ausgeschieden wird, sondern die im Körper bleibt, wirkt als Gift, und daher hat die Alkalitherapie schwerer Diabetesfälle sowohl prophylaktisch als auch bei drohendem Koma — leider oft vergebens — ihre volle Berechtigung. Zu viel darf man von der Alkalitherapie nicht verlangen. Die Bildung der Azetonkörper, die Säureproduktion, vor allem der fehlerhafte Abbau der Oxybuttersäure (cf. S. 71) kann durch Alkali offenbar nicht verhindert werden.

Trotz des Schutzmittels der Ammoniakbindung kann es schließlich zur wirklichen Alkaleszenzverminderung von Blut und Geweben kommen. Während in leichteren Fällen von Diabetes die Blutalkaleszenz sich nicht wesentlich von der normalen unterscheidet, sind in den Spätstadien der Krankheit und insbesondere bei Koma diabeticum so niedrige Werte von Alkaleszenz gefunden worden, wie bei keinerlei anderen pathologischen Zuständen [Wolpe, Minkowski, Fr. Kraus, Frerichs, Mya und Tassinari, v. Jaksch, Lépine, W. Rumpf, Orlowski (269)]. Die Zahlen hier aufzuführen, ist zwecklos. Mit ungleichen Methoden gewonnen, sind sie unter einander nicht vergleichbar. Lehrreich sind die Werte, die Magnus-Levy in fortlaufenden Untersuchungen in drei zum tödlichen Koma hinstrebenden Fällen erhielt. Sie zeigen die fortschreitende Abnahme der Alkaleszenz.

	I ccm NaOH	II ccm NaOH	III ccm NaOH
Erste Untersuchung	361	298	324
zweite „	234	—	362
letzte „	144	124	154

Bei normalem Blute verbrauchte Magnus-Levy im Mittel 320 ccm der gleichen Lauge für 100 ccm Blut.

Eine ebenso wichtige wie interessante Frage war, ob der Alkaleszenzverlust des Blutes allein durch Säurezuwachs oder auch durch Alkaliverluste des Körpers bedingt sei. Blut, Muskeln und Drüsen geben bei der diabetischen Azidosis kein Alkali ab; ihre Asche bleibt im normalen Verhältnis zum Stickstoff (Magnus-Levy). Dagegen finden Kalkverluste statt. Nachdem schon früher von einigen Autoren mehr Kalk als normal im diabetischen Harn gefunden war [Böcker, Neubauer, Toralbo (270)], führte van Ackeren auf der C. Gerhardtschen Klinik zuerst einen regelrechten Versuch über die Aschebilanz in einem schweren Falle von Diabetes durch. Der von mir schon 1893 erwähnte, aber leider aus äußeren Gründen niemals veröffentlichte Versuch (271) ergab: Der Kranke schied im Harn und Kot sehr viel mehr P_2O_5, CaO und MgO aus, als er aufnahm; der P_2O_5-Abfluß war bedeutend höher, als dem N-Umsatz entsprach. Daraus wurde gefolgert, daß Knochensubstanz eingeschmolzen werde. In sehr schönen Versuchen wurde der Kalkverlust bei diabetischer Azidosis von D. Gerhardt und W. Schlesinger bestätigt (267). Bei täglicher Einfuhr von 0,81 g CaO und bei gleicher Kost schied ein Gesunder täglich aus: 0,620 g CaO, der Diabetiker: 1,127 g. Die entsprechenden Zahlen für MgO waren 0,312 g, bezw. 0,505 g (bei Einfuhr = 0,31 g). Natr. bicarb. (20 g täglich) änderte die Gesamtausscheidung des Kalkes nicht wesentlich, dagegen beeinflußte es sehr stark die Kalkverteilung auf Harn und Kot. In den Alkaliperioden waren 46,8 % des täglich ausgeschiedenen CaO im Urin, in der alkalifreien Periode 76,1 %. Im gleichen Sinne wie van Ackeren's,

Gerhardt's und Schlesinger's Versuche zeugen Mitteilungen von v. Limbeck, E. Tenbaum, W. v. Moraczewski, ferner ein Versuch, den F. Dengler auf meiner Klinik ausführte und aus dem hervorgeht, daß man zwar durch Kalkzufuhr, aber nicht durch Natronzufuhr die Kalkverluste bei diabetischer Azidosis einige Zeit aufhalten kann. Wenn keine Azidosis vorhanden, so hat auch der Diabetiker einen normalen Kalkstoffwechsel [Gaethgens (273)].

Immerhin beweist der gewiß interessante Kalk- und Magnesiaverlust noch keineswegs, daß eine Basenverarmung stattfindet; denn wie schon van Ackeren fand, geht mit den Erdalkalien auch Phosphorsäure verloren. Der Knochen als Ganzes atrophiert. Die Gründe sind unbekannt; eine Säurewirkung dahinter zu vermuten, geht wohl kaum an.

Alkaliverarmung — im Verhältnis zur ganzen Körpersubstanz — ist also nicht nachzuweisen; ob das Resultat sich ändern würde, wenn man über den Bestand an organischen Basen genaues ermitteln könnte, steht dahin. Einstweilen kann man nur den Säurezuwachs, nicht den Basenverlust analytisch aufdecken.

Inwieweit nun der Säurezuwachs, die Alkaleszenzverminderung des Blutes (Azidosis) und vielleicht auch der Gewebe an den typischen Erscheinungen der diabetischen Intoxikation Schuld sind, ist trotz aller Bemühungen noch nicht klargestellt. Magnus-Levy wies, unter Benutzung der Fr. Kraus'schen Auffassung über Basen- und Säurekapazität der tierischen Gewebe (273a), darauf hin, daß die im Ueberschuß entstehende Säure Seitenketten basischen Charakters im Eiweißmolekül besetzen müsse und dadurch Störungen im normalen Ablauf des protoplasmatischen Stoffwechsels bedingen könne (235). Wenn diese bis zu einem gewissen Höhepunkt gediehen, komme es manchmal schnell, manchmal mit langen Uebergangsperioden zum eigentlichen Koma diabeticum. Daß hier die Säureüberladung zum mindesten einen schwerwiegenden Faktor bildet, geht aus dem Verhalten der Alkaleszenz hervor, die gerade im Koma ihren tiefsten Stand erreicht; und die Gewißheit drängt sich jedem auf, der einmal den wunderbaren Erfolg gesehen, den die Infusion von Sodalösung in die Blutbahn auf einen komatösen Diabetiker hat. Der Erfolg tritt freilich nicht immer ein, aber oft sieht man schon während der Infusion den Patienten aus tiefem Koma erwachen. Kein anderes Mittel hat die gleiche Wirkung. Freilich ist damit noch nicht sichergestellt, daß die Säureüberladung der einzige deletäre Faktor ist, der den Azetonkörper-produzierenden Diabetiker dem Koma entgegenführt. Es ist nicht wahrscheinlich, daß unsere Kenntnisse schon alle Giftstoffe umfassen, die sich bei der diabetischen Stoffwechselanomalie im Körper bilden können; hier liegt noch ein breites Feld für weitere Untersuchungen brach. Man hat u. u. das Koma weniger aus der Quantität von zirkulierender Säure zu erklären versucht, als aus ihrer Qualität. Dies stützt sich auf Versuche von C. Binz und Hch.

Mayer (274) über die toxische und insbesondere auch schlaferregende Wirkung niederer Fettsäuren (Buttersäure, Propionsäure). Doch hatte man gerade bei β-Oxybuttersäure und Azetessigsäure, welche quantitativ vorherrschen, diese giftigen Eigenschaften vermißt [Frerichs, P. Albertoni, v. Jaksch über Azetessigsäure, T. Araki, J. Meyer, W. Sternberg, H. Zeehuysen über i-β-Oxybuttersäure, Minkowski, L. Schwarz, R. Waldvogel über L-β-Oxybuttersäure (276)]. Neuerdings fand aber R. L. Wilbur (277) in meinem Laboratorium, daß auch der völlig neutralisierten β-Oxybuttersäure gewisse Giftwirkungen auf das Zentralnervensystem zukommen (Versuche an Kaninchen), ganz unabhängig von Säurezuwachs und Alkaliverlusten. Diesen Fragen wird man sich mit neuer Arbeit zuwenden müssen; denn die Lehre: die zum Koma führende diabetische Intoxikation ist eine Säurevergiftung und nichts anderes, befriedigt nicht vollkommen.

VI. Verschiedene Harnbestandteile im Diabetes.

Vieles, was hierher gehört, wurde schon vorweg genommen. Ueber anderes, was wesentlich klinisches Interesse hat, kann ich kurz hinweggehen, da es in den Lehr- und Handbüchern der speziellen Pathologie genügend geschildert ist.

A. Harnmenge und spezifisches Gewicht.

Die Wassermenge ist gewöhnlich um so reichlicher, je höher der Zuckergehalt. Der Zucker wirkt diuretisch. Das bei seiner Ausscheidung durch die Glomeruli mit herausgerissene Wasser muß dem Blut und den Geweben ersetzt werden, und daraus ergibt sich der gesteigerte Durst. Die Polydipsie ist hier offenkundig eine sekundäre Erscheinung; sie schwindet fast immer, wenn sich der Zucker durch Regelung der Diät vermindert. Nur wenige Diabetiker behalten nach Verminderung oder Beseitigung der Glykosurie die Gewohnheit reichlicher Flüssigkeitsaufnahme bei und scheiden dann natürlich abnorm große Wassermengen aus. Die Wassermenge kann bei freier, kohlenhydratreicher Diät bis auf 10 Liter und mehr ansteigen; 5 bis 6 Liter werden bei freier Diät sehr häufig erreicht.

Immerhin kommen in den Beziehungen zwischen Zucker- und Harnmenge große individuelle Verschiedenheiten vor; im einzelnen Falle kann man aber fast ausnahmslos feststellen, daß — bei frei gegebener Wasserzufuhr — die Harnmenge mit dem Zucker steigt und fällt. Doch beschreiben die Schwankungen des Zuckers und mit ihm des spezifischen Gewichtes steilere Kurven als die der Harnmenge. Demgemäß pflegt das spezif. Gewicht mit der Harnmenge zu wachsen — im Gegensatz zu allen anderen Krankheiten.

Unter dem Vorbehalt, daß zahlreiche Ausnahmen häufig sind, stelle ich folgende Durchschnittswerte auf, die ich aus einer grossen Zahl von Harntabellen berechnete:

Harnmenge	Spez. Gew.	Zucker in %
1500—2500	1025—1030	2—3
2500—4000	1030—1036	3—5
4000—6000	1032—1040	4—7
6000—10000	1036—1046	6—9

Von dem Gesetz, daß der Zucker diuretisch wirkt, kommen aber zahlreiche Ausnahmen vor. Man begegnet oft Kranken, namentlich in vorgerückterem Lebensalter, die trotz einer Glykosurie von 3 bis 4 % normale Harnmengen haben. Peter Frank beschrieb diese Fälle schon vor langer Zeit unter dem Namen: Diabetes decipiens. Sie sind nach meiner Erfahrung häufiger, als die Lehrbücher angeben.

Der Verteilung von Urin auf Tag und Nacht ist namentlich von E. Külz (278) viel Aufmerksamkeit gewidmet worden. Aus seinen Tabellen geht hervor, daß zumeist die Tagesdiurese überwiegt. Meine eigenen Beobachtungen bestätigen dies; wir fanden im Durchschnitt $^2/_3$ des Harnwassers auf den Tag, $^1/_3$ auf die Nacht entfallend. Hierin unterscheidet sich die diabetische Polyurie von der bei Schrumpfniere, bei Rekonvaleszenten, bei Herzfehlern (nach Digitalis etc.) vorkommenden Formen der Polyurie; hier überwiegt meist die nächtliche Diurese [H. Quincke (279)]. Die diabetische Besonderheit hängt damit zusammen, daß der aus den Nahrungsmitteln hervorgehende Zucker größtenteils innerhalb der nächsten 2 bis 3 Stunden ausgeschieden wird und dabei viel Wasser mit hinausführt.

Im Vergleich mit dem Gesunden kann die Wasserausscheidung aber doch verlangsamt sein. F. Pick (280) setzte eine Diabetica und eine gesunde Person auf gleiche Kost und Flüssigkeitszufuhr. Die Tagesmenge des Harnwassers beider war ungefähr gleich. Ein Unterschied bestand aber darin, daß bei der Gesunden die Harnflut nach dem Wassertrinken früher einsetzte und schneller beendigt war, als bei der Zuckerkranken. Dies ist aber nicht die Regel; gewöhnlich sind die Zuckerkranken, so lange Glykosurie besteht, Tachyuriker, ebenso wie Kranke mit Diabetes insipidus.

Diabetiker neigen im allgemeinen wenig zu Oedemen; diese bleiben oft bei komplizierenden Herz- und Nierenkrankheiten aus, wo man sie bei Nicht-Diabetikern mit Sicherheit hätte erwarten dürfen. Um so mehr überraschte mich die Beobachtung, daß bei „Haferkuren“ (cf. S. 63) oft ansehnliche Mengen Wasser im Körper von Zuckerkranken unter Bildung von Oedemen zurückbleiben; nach Rückkehr zur kohlenhydratfreien Diät wird das Wasser in breitem Strome wieder abgegeben (ohne nachträgliche Ausschwemmung von Zucker!), und jetzt überwiegt, wie bei anderen Oedematösen, die Nacht- über die Tagdiurese.

B. N-haltige Substanzen.

1. Gesamt-Stickstoff

des diabetischen Harns und seine Abhängigkeit vom Nahrungs-N (S. 49), vom Kaloriendefizit (S. 48, 50), vom Kohlenhydratgehalt der Nahrung (S. 49), vom protoplasmatischen Eiweißzerfall (S. 51) cfr. oben.

2. Die Mischung der N-haltigen Bestandteile

wird beim Diabetiker im wesentlichen durch die Höhe der Ammoniakausscheidung beherrscht.

a) Harnstoff und Ammoniak.

Wo keine Azidosis vorhanden, bleibt der Harnstoff mit durchschnittlich 80 % an der N-Mischung beteiligt, während das Ammoniak 5 bis 6 % in Anspruch nimmt [G. Gumlich, v. Noorden, P. F. Richter, Magnus-Levy, v. Jaksch u. a. (281)]; hohe Eiweißzufuhr treibt den absoluten Ammoniakwert in die Höhe. Unter Abwesenheit von Azidosis bleibt aber auch beim Diabetiker das normalprozentige Verhältnis zwischen Gesamt-N und Ammoniak-N erhalten, auf dessen Konstanz A. Schittenhelm und A. Katzenstein erst jüngst wieder die Aufmerksamkeit lenkten (282). Immerhin kann eine gewisse Verschiebung zu Gunsten des Ammoniaks vorkommen, wie folgendes Beispiel zeigt:

Beispiel: Mittelschwerer Fall von Diabetes. Während des ganzen Versuchs gleiche strenge Diät + 60 g Weißbrot, keine Eisenchloridreaktion. In der mittleren Periode erhielt der Patient eine Zulage von 200 g Fleisch (Rohgewicht) und 2 Eiern.

Versuchstag	N im Harn	Ammoniak-N in g	Harnstoff-N in %	Ammoniak-N in %	Zucker	Diät
1	14,2	0,91	81,7 (Tag 1–2)	6,3 (Tag 1–2)	22,0	
2	15,1	0,93			24,3	
3	20,0	1,50	78,2 (Tag 3–4)	8,0 (Tag 3–4)	30,1	200 g Fleisch u. 2 Eier Zulage. (Tag 3–4)
4	22,9	1,88			28,9	
5	17,1	1,15	80,6	6,7	21,8	

Bei steigender Azidosis vermehrt sich — falls man nicht aus therapeutischen Gründen fixes Alkali gibt — die absolute und relative Ammoniak-N-Zahl, so daß man sie als Maßstab für die Azidosis verwerten kann (cf. S. 81). Daß 20 bis 25 % des N als NH_3 austreten, ist nichts ungewöhnliches; wir finden viele solche Zahlen in der Literatur [z. B. bei Magnus-Levy, H. Lüthje, W. Camerer jun., viel eigene Beobachtungen (283)]. Höhere Verhältniszahlen sind, wenn der N-Umsatz eine mittlere Höhe und darüber innehält (etwa 18 g Harn-N und mehr), immerhin selten. Bei W. Camerer ist einmal bis 35 % NH_3-N erwähnt; ich zitierte früher einen Fall mit noch höherer Zahl (45 %, cf.

S. 82). Wenn man aber durch systematische Einschränkung der Eiweißzufuhr — eine therapeutisch oft notwendige Maßregel — den Eiweißumsatz stark herunterdrückt, so kommen bei Fortbestand schwerer Azidosis noch höhere Verhältniszahlen zum Vorschein. Ich sah einige solcher Fälle:

	Gewöhnliche strenge Diät (18—22 g N enthaltend)			Gemüse-Fett-Diät (5—6 g N enthaltend)		
	N in g	NH_3-N in g	NH_3-N in %	N in g	NH_3-N in g	NH_3-N in %
I. Fall	19,0	3,1	16,3	5,2	3,3	63,4
II. „	17,1	2,9	16,4	3,4	2,3	67,7
III. „	17,5	4,0	23,0	4,2	2,8	66,6

Den Harnstoff gänzlich zu Gunsten des Ammoniaks aus dem Harn zu vertreiben, gelingt weder der experimentellen Säurevergiftung, noch den höchsten Graden der diabetischen Azidosis. Im übrigen sei auf Früheres verwiesen (cf. S. 81 u. 82).

b) Purinkörper.

Von den anderen N-haltigen Harnbestandteilen hat besonders die Harnsäure viel Arbeit auf sich gezogen. Die alte Lehre, daß die Harnsäure im Diabetes vermindert sei, ist längst aufgegeben. Sie beruhte auf Analysen, die mit der unzuverlässigen Heinz'schen Methode ausgeführt waren, und wurde schon vor langer Zeit durch E. Külz, B. Naunyn und L. Rieß, G. Startz (284) richtig gestellt. In den neueren Untersuchungen (285) ergaben sich sowohl für Harnsäure wie für die anderen Purinkörper Werte, die in durchaus normalem Verhältnis zu Art und Menge der Nahrung standen (A. Bischofswerder, M. Jacoby, P. F. Richter, A. R. Mandel und Gr. Lusk). Der Zulage von purinhaltigen Nahrungsmitteln schmiegte sich die Purinausfuhr mit starker Erhöhung wie beim Gesunden an; z. B. erhob sich die Harnsäure in einem Fall Lüthje's (286) nach der Aufnahme von 1250 bis 1500 g Pankreassubstanz auf 5,38 und 6,70 g. Auch A. Laquer (287) machte entsprechende Beobachtungen bei Darreichung von „Wuk" (Hefe-Extrakt), z. B. in der Vorperiode: 0,738 g Harnsäure, in der Wukperiode: 1,222 g, in der Nachperiode: 0,702 g. Aehnliche Zahlen hatte Laquer bei Gesunden beobachtet.

Genaueres darüber, ob der Diabetiker für gewöhnlich oder unter besonderen Umständen abnorm hohe oder abnorm geringe Mengen von Harnsäure (bzw. Purinkörpern) ausscheidet, läßt sich nur erfahren, wenn man die Patienten auf eine völlig purinfreie Nahrung setzt, so daß man es nur mit endogener Harnsäure zu tun hat. Daraus sind — mit gewissen Vorbehalten (cf. Kapitel Gicht) — Schlüsse auf den Nukleinumsatz erlaubt, und dann gewinnt das Studium der Harnsäureausscheidung eine größere Bedeutung.

Entsprechende Beobachtungen sind von meinen früheren Assistenten L. Mohr und M. Kaufmann (288) angestellt:

	Purin-N	Harnsäure-N / Basen-N	
Leichter Diabetes . .	0,143 g	6,7	(Mittel aus 4 Tagen)
Schwerer „ . .	0,303 g	5,0	(„ „ 4 „)
„ „ . .	0,328 g	—	(„ „ 2 „)
„ „ . .	0,228 g	9,0	(„ „ 3 „)

Inzwischen habe ich noch sehr zahlreiche Bestimmungen der Harnsäure bei purinfreier Kost ausführen lassen. In leichteren Fällen von Diabetes waren die Werte ausnahmslos in normaler Breite, d. h. sie lagen zwischen 0,35 und 0,45 g Harnsäure. Auch für zahlreiche Fälle schwerer Glykosurie, mit und ohne Azidosis, traf dies zu. Bei einigen Patienten[1]) aber lagen die endogenen Harnsäurewerte bedeutend über der Norm, d. h. sie beliefen sich auf 0,75 bis 0,95 g (stets Mittelwerte aus 4 bis 5 Tagen, denen stets einige Tage purinfreier schon vorausgingen). Im Gegensatz zu den Fällen von Mohr und Kaufmann war hier stets Sorge getragen, daß der Kalorieninhalt der Nahrung dem Bedarf entsprach oder ihn sogar übertraf. Die Patienten, um die es sich handelte, waren alle in einer Periode fortschreitenden Kräfteverfalls. Mit größerer Sicherheit als Kaufmann und Mohr möchte ich auf Grund der neuen Beobachtungen jetzt aussprechen, daß im schweren Diabetes manchmal starker Zerfall purinhaltigen Körpermaterials (Kernsubstanz) einsetzt. Ich betrachte ihn als einen toxischen; er geht keineswegs Hand in Hand mit dem gewöhnlichen toxischen Eiweißzerfall; wenigstens konnte ich mich mehrfach davon überzeugen, daß während der erhöhten Abgabe der Nukleinderivate die allgemeine Stickstoffbilanz zu Gunsten des Körpers ausfiel [v. Noorden (289)]. In dem Verhältnis Harnsäure zu Basen machte sich nichts Pathologisches bemerkbar[2]). Conf. S. 52.

c) Kreatinin

ist beim Diabetiker vermehrt gefunden (bis 2,0 g pro die). Die Beobachtung ist alt und oft bestätigt [R. Maly, C. Gäthgens, K. B. Hofmann, H. Senator, A. Bouchardat (290)]. Sie ist vollkommen verständlich im Hinblick auf den N-Umsatz des Diabetikers. Er ißt viel Fleisch und zersetzt unter Umständen daneben eigene Muskelsubstanz. Mehr Kreatinin als bei reiner Fleischkost der Gesunde ausscheidet [nach G. Bunge 2,163 g (291)] ist beim Diabetiker auch nicht gefunden. Er-

---

1) In einem jüngst beobachteten Falle an 6 purinfreien Tagen folgende Werte für Purin-N: 0,28; 0,36; 0,19; 0,31; 0,31; 0,34 g.

2) Die zahlreichen Bestimmungen der Alloxurkörper im diabetischen Harn mittels der Krüger-Wulff'schen Methode sind wegen ihrer Unzuverlässigkeit nicht verwertbar (z. B. in den Arbeiten von M. Jacoby, Bischofswerder, Richter, cf. oben).

nährt sich der Zuckerkranke mit kreatinarmer Nahrung, so sind natürlich kleinere Werte zu erwarten; auch hierfür finden sich Belege in der Literatur [Winogradow, Stopezansky, Senator (292)].

Neuerdings zeigte O. Folin (293), daß man auch beim Kreatinin des Harns, ebenso wie bei den Purinkörpern, eine endogene und exogene Komponente zu unterscheiden habe, und daß die erstere eine zwar individuell verschiedene, für den einzelnen gesunden Menschen aber höchst konstante Größe darstelle. Es wäre wichtig festzustellen, ob im Diabetes ähnlich den Purinkörpern gelegentlich bedeutende Abweichungen dieses endogenen Wertes vom normalen Durchschnitt (zirka 0,4 bis 0,6 g am Tage) vorkommen.

d) Hippursäure.

Gerade bei Diabetes mellitus wurde Hippursäure zum ersten Male im menschlichen Harn gefunden. Nach dem Entdecker C. G. Lehmann (294) haben auch Andere betont, daß sie im diabetischen Harn besonders reichlich vertreten und leicht nachzuweisen sei [Bouchardat (295)]. Als Quelle der aromatischen Komponente ist zum Teil die Eiweißfäulnis im Darm anzusehen. Der Zuckerkranke genießt oft ungewöhnlich viel Albuminate, aus denen Benzoësäure hervorgehen kann (cf. Band I. 138). Andererseits pflegen Diabetiker auch reichlich grüne Gemüse zu verzehren, von denen manche Benzoësäure enthalten. In den vorliegenden Bestimmungen ist auf die Nahrung nicht geachtet. Ehe neue Analysen mit Berücksichtigung der Kost vorliegen, ist kein Grund und haben wir keine Veranlassung, die starke Hippursäure-Ausscheidung für eine charakteristische Stoffwechselanomalie der Diabetiker zu halten. In einem Falle, den C. Lewin (296) mitteilt, entsprachen die Werte, mit 0,24 g Tagesmittel, den vom gleichen Autor bei gesunden Menschen gefundenen.

e) Stickstoff-Rest.

Der nach Abzug von Harnstoff, Ammoniak, Purinkörpern übrigbleibende nicht-koagulable Stickstoff verteilt sich auf Kreatinin und Hippursäure (conf. oben) und auf eine Summe anderer Substanzen, deren Natur und Mischung beim Diabetiker noch ebenso der Aufklärung bedarf, wie bei gesunden. In einem Falle M. Jacoby's waren es 6,5 % des N (schwerer Diabetes; Gesamt-N im Mittel 19,6 g), in einem Falle von A.R. Mandel und Gr. Lusk waren es 14,3 % [gleichfalls schwerer Diabetes, Gesamt-N im Mittel 20,7 g (285)]. Auf meiner Klinik verblieben in drei Fällen mit schwerer Glykosurie und starker Azidosis, bei kohlenhydratfreier Diät 9,7—10,2—10,7 % für den N-Rest, nach Abzug von Harnstoff, Ammoniak und Purinkörpern.

f) Aminosäuren.

Die Frage, ob beim Diabetes mellitus abnorme Mengen von Aminosäuren im Harn auftreten, ist — namentlich in den letzten Jahren — wiederholt Gegenstand der Untersuchung gewesen. Das Studium der Aminosäureausscheidung verspricht noch manche Aufschlüsse über quali-

tative Aenderungen des Eiweißabbaues, die im Diabetes vielleicht eine größere Rolle spielen, als wir heute ermessen können.

Ein Teil der Autoren begnügte sich damit, die sogenannte „Aminosäurefraktion“ des Harnes zu bestimmen, d. h. desjenigen N-Anteiles, der durch Phosphorwolframsäure nicht fällbar ist, soweit er nicht aus Harnstoff besteht.

Die Bestimmung dieses N-Anteils begegnet nun gerade im zuckerhaltigen Harn nicht unerheblichen Schwierigkeiten, sofern nämlich die Anwesenheit von Zucker die Harnstoffbestimmung nach Pflüger-Schöndorf unmöglich macht [An. Landau, K. A. H. Mörner (297)]. Damit wurde die Angabe von Jaksch's, daß die Monaminosäuren im Diabetes öfters vermehrt seien, haltlos (281).

Eher ist hier die Methode von Mörner-Sjöquist anwendbar, wenngleich es nach Untersuchungen von G. Satta (298) in meinem Laboratorium wahrscheinlich ist, daß Aminosäuren bei Anwendung dieser Methode zum Teil als Harnstoff mitbestimmt werden. Satta fand in einem Falle von menschlichem Diabetes und bei einem pankreaslosen Hunde keine irgendwie konstante Abweichung im Verhalten der Aminosäurefraktion des Harnes.

Nachdem in dem β-Naphtalinsulfochloridverfahren von Emil Fischer und P. Bergell (299) eine Methode geschaffen worden war, die es gestattete, dem Auftreten der Aminosäuren im Harn in mehr direkter Weise nachzuspüren, ist diese Methode auch auf den diabetischen Harn mehrfach angewandt worden.

So fand E. Abderhalden (300) im Harn eines an Arteriosklerose, Myokarditis und Diabetes leidenden Patienten mittelst der Naphtalinsulfochloridmethode eine nicht unerhebliche Menge Tyrosin.

L. Mohr (300) isolierte in mehreren Fällen von Diabetes aus dem Harn β-Naphtalinsulfoglykokoll, freilich sicher nirgends mehr, als schon früher Embden und Reese in meinem Laboratorium aus normalem Harn gewonnen haben (300).

Daß die nach Verfütterung von d-Leuzin bei einem pankreasdiabetischen Hunde in den Harn übergetretene N-haltige Substanz Leuzin-Tripeptid gewesen sei (L. Mohr), ist eine willkürliche Annahme.

Waren in den Fällen von Abderhalden und von Mohr die aufgefundenen Aminosäuren augenscheinlich als solche im Harn präformiert, so konnten P. Bergell und F. Blumenthal (300) es einigermaßen wahrscheinlich machen, daß bei pankreaslosen Hunden peptidartige Substanzen in den Harn übertreten können, wobei es freilich zunächst unentschieden bleibt, inwieweit dieses Auftreten peptidartiger Substanz auf das Fehlen tryptischen Saftes, inwieweit es auf die eigentlich diabetische Stoffwechselstörung zurückzuführen ist.

Der von Bergell und Blumenthal untersuchte Harn eines pankreaslosen Hundes enthielt eine Substanz, die im Gegensatz zum Tyrosin und in Uebereinstimmung mit gewissen Peptiden bereits in der Kälte eine intensive Millon'sche Reaktion gab. Nach Behandlung eines geeigneten

Harnextrakts mit starker Salzsäure, durch die das Peptid in Aminosäuren gespalten werden mußte, konnten sie Tyrosin in Form der Naphtalinsulfoverbindung gewinnen.

Ein sehr bemerkenswertes Verhalten beschrieben die gleichen Autoren (301) von einem inaktiven Alaninpräparat, das an einen Diabetiker im Koma verabreicht wurde.

Während nämlich von M. Plaut und H. Reese (300) in meinem Laboratorium gezeigt wurde, daß nach Verabreichung von inaktivem Alanin an Gesunde im Harn das unnatürliche l-Alanin (mit dem Racemkörper gemischt) auftritt, ließ sich in dem von Bergell und Blumenthal beobachteten Fall von Koma diabeticum (301) nach einer einmaligen Dosis von 15 g i-Alanin aus dem Harne ein Naphtalinsulfoalanin gewinnen, das, wenigstens zum Teil, aus der natürlich vorkommenden d-Modifikation bestand.

Bei einem in meinem Laboratorium untersuchten Falle von schwerem Diabetes war die Menge der aus dem Harn erhältlichen — amidfreien — Naphtalinsulfaminosäuren nicht größer, als sie auch in Normalharnen gefunden wurde. Sie betrug an zwei aufeinanderfolgenden Tagen 2,66 und 2,41 g.

Man sieht, die Verhältnisse der Aminosäurenausscheidung im Diabetes sind einstweilen noch wenig geklärt, und eine eingehendere Bearbeitung des Themas wäre dringend erwünscht.

g) Albuminurie.

Die vielfach veröffentlichten Statistiken über das Vorkommen von Albuminurie ergeben, dass etwa 25—35 % aller Diabetiker Albumin ausscheiden, teils dauernd, teils vorübergehend. Die Albuminurie verteilt sich ziemlich gleichmäßig auf schwere und leichte Formen der Krankheit. Ausführliche statistische Zusammenstellungen und Versuche zur Einordnung der Albuminurie-Fälle in bestimmte Gruppen finden sich bei Ch. Bouchard, R. Schmitz, K. Grube, v. Noorden, G. Aldehoff u. A. (302).

Obwohl Nephritis (parenchymatöse und interstitielle Formen) nach Maßgabe der Sektionsbefunde eine keineswegs seltene Komplikation des Diabetes ist (cf. auch S. 3), steht sie doch an Häufigkeit weit hinter den oben genannten Zahlen zurück. Auch die Kliniker sind einig, daß man die so häufige in ihrer Intensität starken Schwankungen unterworfene, meist unbeträchtliche Albuminurie der Diabetiker nur in der Minderzahl der Fälle auf echte Nephritis beziehen darf. Ob die früher erwähnten, geringfügigen hyalinen Entartungen der Epithelien, die man in der Leiche findet (cf. Seite 19), für die jahrelange Albuminurie verantwortlich gemacht werden dürfen, ist wohl mehr als zweifelhaft. Man bezeichnet — angesichts des Mangels einer anatomischen Klärung — die nicht-nephritischen Albuminurien der Diabetiker als „funktionelle“. Vielleicht wird das Organ durch die enormen Ansprüche, welche Wasser,

N, Zuckerausscheidung beim Diabetiker erheben, in den krankhaft funktionierenden Zustand versetzt. Man hat auch darauf hingewiesen, daß die Nieren vielleicht durch Azetonkörper geschädigt und durchlässiger für Albumin gemacht würden. Entsprechende Tierversuche haben nicht zu einheitlichen Resultaten geführt [P. Albertoni, G. Pisenti, v. Jaksch, J. Dreschfeld positiv; — A. Baginsky, L. Schwarz, W. Ruschhaupt negativ (303)]. Man hat auch wohl kaum das Recht, kurz dauernde Tierexperimente mit der monate- und jahrelangen Einwirkung pathologischer Ausscheidungsverhältnisse in Parallele zu setzen. Der Faktoren, die im Diabetes zur Albuminurie führen können, sind — vom theoretischen Standpunkt aus — so viele, daß man in Verlegenheit kommt, welchen Faktor man besonders hervorheben soll [F. Schupfer (304)]. Die Albuminurie verschwindet oft, wenn es gelingt durch Regelung der Diät die Glykosurie zu beseitigen und das Allgemeinbefinden zu bessern. Dies beweist, daß die Ernährungsstörung der Nierenepithelien, die zur Albuminurie führt, oft die unmittelbare Folge des Diabetes ist und in der gleichen Linie steht mit anderen degenerativen diabetischen Organerkrankungen. Albuminurien heilen unter strenger Diät oft gleichzeitig mit Amblyopien, Neuritiden, Furunkulose, Pruritus usw. Im Laufe des letzten Jahres sah ich 9 solcher Fälle. Die oft gehörte Behauptung, daß strenge Diät die Albuminurie verstärke und daß die Gegenwart von Albumin die Anwendung strenger Diät kontraindiziere, trifft nach meinen Erfahrungen in der Regel nicht zu. Nur für Fälle, die mit echter Nephritis kompliziert sind, hat jene Warnung eine Berechtigung.

An dieser Stelle sind auch die sog. „Komazylinder“ zu erwähnen, die zuerst von W. Ebstein (305) gesehen und später von E. Külz und seinen Schülern genauer studiert worden sind [C. Külz, G. Aldehoff, W. Sandmeyer (306)]. Aldehoff, der das Külz'sche Material verarbeitete, hat sie in keinem Fall von diabetischem Koma vermißt. Auch andere Autoren (307) stimmen darin überein (Th. Rumpf, H. Lenhartz, H. Domansky und G. Reimann, R. Waldvogel). Naunyn (308), fand sie nicht regelmäßig; ich selbst habe sie bei zahlreichen Fällen von Koma diabeticum nur einmal vergeblich gesucht. Die Zylinder haben insofern auch eine prognostische Bedeutung, als sie oft schon vor dem Koma auftreten und gleichsam als Alarmsignal dienen können. Sie sind aber doch nicht an die Zeit des ausgebildeten oder nahenden Komas gebunden. Schon Aldehoff und Rumpf beschreiben Fälle, wo sie an die Einleitung strenger Diät sich anschlossen und nach Kohlenhydratdarreichung wieder verschwanden. Dieses Zusammentreffen dürfte aber doch wohl ein zufälliges sein. Wir haben sie sowohl in leichten wie in schweren Fällen in der Regel vermißt, obschon die Patienten auf strengste Diät gesetzt waren. Dagegen sahen wir sie in schweren Fällen öfters ganz unvermittelt und ohne direkte Beziehungen zur Höhe der Oxybuttersäureausscheidung auftreten. Nach einigen Tagen waren sie wieder verschwunden. Wo Azidosis fehlte, hat man sie noch niemals

entdeckt; daher hat die schon von der Külz'schen Schule ausgesprochene und neuerdings von R. Waldvogel mit Nachdruck vertretene Anschauung, dass sie eine Folge der Säurewirkung seien, viel Wahrscheinlichkeit für sich. Mit voller Sicherheit läßt sich aber noch kein Urteil aussprechen. Mit der Intensität der Albuminurie haben die Zylinder nichts zu tun; im Gegenteil sind sie oft nur von höchst geringfügiger, durch schärfste Proben eben nachweisbarer Albuminurie begleitet.

h) Fermente.

Diastase fand H. Leo im diabetischen Harn stark vermehrt, deutlicher in schweren, als in leichten Fällen. Die absolute Menge des ausgeschiedenen Zuckers schien ohne Belang. Gleichsinnige Resultate erhielt J. Bendersky. Ebenso war das Pepsin nach den Untersuchungen von E. Stadelmann reichlich vertreten. Ueber die Ursachen des hohen Fermentgehaltes wird von den Autoren kein Urteil gewagt. Auch P. Grützner hält bei der kritischen Besprechung jener Arbeiten damit zurück (309).

3. Stickstofffreie Substanzen.

a) Ueber Zucker cf. oben (S. 52ff).

b) Ueber Azetonkörper cf. S. 69ff.

c) Milchsäure, die bei anderen krankhaften Zuständen im Blut und im Harn eine große Rolle spielt und auch zum Anlaß bedeutender NH_3-Ausfuhr werden kann, tritt im Diabetes stark in den Hintergrund. Doch berichtet Bouchardat (310), sie oft bei Diabetes nachgewiesen zu haben. Seine Methode war nicht geeignet, mit Sicherheit die Milchsäure zu indentifizieren. Spätere zuverlässigere Mitteilungen habe ich nicht gefunden; doch sei erinnert, daß Minkowski (310) die Säure einmal aus dem Leichenblut eines im Koma gestorbenen Kranken gewann, postmortale Bildung ist freilich nicht ausgeschlossen. Ich selbst habe die Säure im Harn schwerkranker Diabetiker dreimal vergeblich gesucht.

Immerhin verdienen die Untersuchungen über das Auftreten von Milchsäure bei Diabetes fortgesetzt zu werden, eventuell nach Verabfolgung der Säure oder ihrer Salze; denn die Milchsäure spielt im intermediären Stoffwechsel der Kohlenhydrate eine große Rolle, und es ist wohl möglich, daß in schweren Fällen die von der Theorie verlangte Rekonstruktion der Milchsäure zu Kohlenhydrat Einbuße erleidet [G. Embden und C. v. Noorden (114a)]. Bei Darreichung von milchsaurem Natron (80—100 g am Tage) blieb einige Male die Glykosurie unverändert; in schweren Fällen war öfters das Gleiche zu beobachten. Doch verfüge ich über einzelne Beobachtungen, die unzweifelhafte Steigerung der Glykosurie erkennen ließen (cf. S. 38).

d) Niedere Fettsäuren sind häufig im Harn der Diabetiker vermehrt gefunden, namentlich in schweren Fällen, wenn gleichzeitig viel Azetonkörper ausgeschieden werden. Th. Rumpf (311) machte zuerst darauf aufmerksam; er beschrieb einen Fall von diabetischer Azidosis, wo

flüchtige Fettsäuren die β-Oxybuttersäure zu vertreten schienen. Auch in anderen Fällen waren die flüchtigen Fettsäuren vermehrt. H. Strauß und H. Philippsohn (312) fanden bei einem Diabetiker (mit Obstipation) mehr als doppelt so viel flüchtige Fettsäuren, als bei gesunden Personen, die die gleiche Nahrung nahmen. Auch die Zahlen von C. A. Herter und Wakeman (cf. Tabelle S. 112) sind abnorm hoch.

Man hat die flüchtigen Fettsäuren unter die enterogenen Zersetzungsprodukte gerechnet. Bei Strauß und Philippsohn finden wir sie als solche aufgeführt. Sie sind aber nicht mit den aromatischen enterogenen Harnbestandteilen (cf. S. 110) in eine Linie zu bringen; denn ihre Quelle im Darm sind viel eher Kohlenhydrate, vielleicht auch höhere Fettsäuren, als die Eiweißkörper. Der größte Teil wird freilich von den Geweben schnell zu den höchsten Oxydationsstufen CO_2 und H_2O verbrannt; ein kleiner Teil kann im Urin erscheinen. Doch haben die flüchtigen Fettsäuren auch andere Quellen; sie entstehen — was hier vielleicht belanglos — auch bei aseptischer Autolyse der Organe [A. Magnus-Levy (313)] und spielen bei der Bildung von Azetonkörpern aus höheren Fettsäuren eine wichtige Rolle, wie schon Magnus-Levy als möglich bezeichnete und L. Mohr zuversichtlich aussprach (235).

Eine weitgehende Aufklärung der hier in Betracht kommenden Vorgänge liefern die Durchblutungsversuche von G. Embden, H. Salomon, Fr. Schmidt, A. Marx (104a); es konnte zunächst gezeigt werden, daß zweifellos die β-Oxybuttersäure im Organismus durch Beta-Oxydation der Buttersäure gebildet werden kann; die Buttersäure selbst entsteht, nach den gleichen Untersuchungen, aus allen höheren, gesättigten, unverzweigten höheren Fettsäuren mit gerader C-Atomzahl, während der Abbau der übrigens im Tierreich kaum vertretenen höheren Fettsäuren mit ungerader C-Atomzahl nicht über Buttersäure und infolge dessen auch nicht über Azetonkörper führt. Nach den Arbeiten meines Laboratoriums scheint die Azetonbildung aus Fettsäuren ausschließlich in der Leber sich abzuspielen (cf. S. 69).

e) Oxalsäure. Von A. Cantani (314) stammt die Angabe, daß Oxalurie bei Diabetikern häufig vorkomme. Dies stützte sich auf die Mikroskopie des Sedimentes. Die Methode hat sich inzwischen als höchst unzuverlässig für die Erkennung einer Oxalsäure-Vermehrung herausgestellt; aber auch die von Cantani mitgeteilte, von Czapek (315) und P. Fürbringer (316) bestätigte Beobachtung ist nicht allgemein giltig. Ich habe sehr viele Diabetesharne mikroskopiert und fand bei unkomplizierten Fällen, leichter und schwerer Art, doch nur ausnahmsweise bemerkenswerte Mengen von Oxalaten. Die Ernährungsweise dürfte für den positiven oder negativen Ausfall maßgebend sein.

Quantitative Bestimmungen wurden von H. Kisch (317) veröffentlicht. Die Mengen schwankten zwischen 5,4 und 14,5 mg im Liter. Als normalen Vergleichswert gibt Kisch 15 bis 20 mg im Liter Harn an. Die Oxalsäure war also eher vermindert. Sehr ausgedehnte und mit exakten Methoden ausgeführte Bestimmungen finden sich in der Arbeit meiner

Schüler L. Mohr und H. Salomon (318). Sie erstrecken sich auf 11 Fälle leichter und schwerer Art und zeichnen sich vor den früheren durch scharfe Kontrolle der Nahrung und durch längere Dauer der einzelnen Versuchsperioden aus. Zahlreiche Bestimmungen unter normalen Verhältnissen und bei völlig gleicher Diät dienten zur Kontrolle. Die von Diabetikern ausgeschiedene Oxalsäure entsprach durchaus den bei Gesunden unter gleichen Ernährungsbedingungen gefundenen Werten. Die Zahlen von A. M. Luzzatto (319), zumeist freilich nur einzelne Tage berücksichtigend, stimmen damit überein. Auch die Zahlen W. v. Moraczewski's (320) liegen noch durchaus in normaler Breite.

Wenn auch nicht an der Angabe gezweifelt werden kann, daß vereinzelte Diabetiker abnorm hohe Mengen von Oxalsäure ausschieden [Fürbringer, v. Frerichs, H. Senator, Naunyn u. a. (321)], so liegt doch jetzt schon eine genügende Anzahl exakter Bestimmungen vor, um den Satz zu rechtfertigen, daß vermehrte Oxalsäure-Ausscheidung durchaus keine Eigentümlichkeit des unkomplizierten Diabetes ist. Wo sie sich findet, müssen Ernährungsweise, Komplikationen mit anderen Krankheiten und Verhältnisse verschiedener Art beschuldigt werden, für deren Wirkung ein einheitlicher Ausdruck noch nicht gegeben werden kann, bis wir mehr über die biochemische und nosologische Bedeutung der Oxalurie wissen. An Erklärungsversuchen hat es freilich noch nicht gefehlt. Neuerdings trat P. Mayer (322), in Uebereinstimmung mit der alten Lehre Cantani's, dafür ein, daß die Oxalurie der Diabetiker auf unvollständiger Zuckerverbrennung beruhe. „Bei der Oxydation des Zuckers nimmt ein Teil desselben seinen Weg über Glykuronsäure, und von der so gebildeten Glykuronsäure wird wiederum ein Teil zu Oxalsäure verbrannt.“ Diese und die übrigen Schlußfolgerungen P. Mayer's scheinen mir aber doch erheblich weiter ausgesponnen zu sein, als die Tatsachen einstweilen rechtfertigen.

4. Anorganische Harnbestandteile.

a) Pneumaturie.

In seltenen Fällen hat man bei Diabetikern Gasentwicklung in der Blase beobachtet [Guiard, Duménil, L. Thomas (323)]. Fr. Müller (324), der zum ersten Male das Gas analysierte, fand zumeist Wasserstoff, Stickstoff, etwas Kohlensäure, Spuren von Methan. Es handelte sich offenbar um eine der Buttersäuregärung des Zuckers analoge Gasbildung. Der Stickstoff ist, wie Müller annimmt, aus dem Blute in die Blase diffundiert. In einem später von H. Senator (323) beschriebenen Falle bestand das Gas aus Kohlensäure (alkoholische Gärung des Traubenzuckers, Gegenwart von Hefezellen in der Blase). R. Schmitz (325) scheint ähnliches beobachtet zu haben. In einem von mir gesehenen Falle waren gleichfalls Hefezellen nachweisbar, und das Gas bestand aus Kohlensäure. Bei einem anderen Patienten, den ich nur einmal in der Sprechstunde sah, konnte die Natur des Gases nicht ermittelt werden.

Die Pneumaturie ist keine eigentliche Stoffwechselstörung; sie ist

eine mehr zufällige Komplikation, auf Infektion der Blase beruhend. Welche Gase entstehen, wird in erster Linie von der Natur der Keime abhängen, die die Blase infizieren. Man trifft die an und für sich seltene Pneumaturie gerade bei Diabetikern verhältnismäßig oft, weil der Zucker leichter als andere Harnbestandteile unter Einwirkung von Mikroben zu Gasbildung Anlaß gibt.

b) Aschenbestandteile.

Ueber die Ausscheidung derselben ist zwar eine breite Zahl von Analysen zur Hand, aber die wenigsten berechtigen zu weittragenden Schlüssen. In der Regel sind ihre Mengen höher als beim Gesunden, was sich aus der größeren Aufnahme von ascheführenden Nahrungsmitteln erklärt. Bei SO_3 und P_2O_5 kommen insbesondere der starke Fleisch- und Eierkonsum, und wenn vorhanden, auch der pathologische Eiweisszerfall in Betracht. Daher sind Werte von 4 bis 6 g für jede der beiden Säuren nichts Ungewöhnliches. Im allgemeinen wird der natürliche Parallelismus zwischen ihnen und dem Stickstoff aufrecht erhalten. C. Gähtgens vergleichende Untersuchungen an einem Gesunden und einem Diabetiker liefern hierfür exakte Beweise. Külz (326) konnte die Tatsache bestätigen.

Schwefelsäure. Auch aus der schönen Untersuchung von A. R. Mandel und Gr. Lusk (285) geht das Gleiche hervor: auf 100 g N entfielen an sechs einanderfolgenden Tagen 14,0 — 16,0 — 16,4 — 15,3 — 15,4 — 16,7 Teile SO_3. Die Zahlen sind normal.

Nach Angabe einzelner Autoren sollen Diabetiker zu relativer Vermehrung des neutralen Schwefels neigen. E. Reale und Velardi (327) fanden bei Gesunden im Mittel 30,5 % des Schwefels in nichtsaurer Bindung. Bei Diabetikern lagen die Werte zwischen 39 und 61 %; nach Beseitigung der Glykosurie durch Kohlenhydrat - Beschränkung sanken sie erheblich. Dagegen waren die von E. Harnack und F. K. Kleine (328) bei Diabetikern gefundenen Zahlen mit 19,41 und 19,40 % innerhalb der Grenzen, die sich mittels gleicher Methode ihnen als normal ergaben (19—24 %). Weitere Schlüsse lassen sich einstweilen aus dem Verhalten des neutralen Schwefels bei Diabetikern noch nicht ziehen.

Bei der Phosphorsäure liegen die Dinge verschieden. Wo keine Azidosis vorliegt, hat man auch stets normal quantitative Beziehungen zwischen N und P_2O_5 gefunden [Gähtgens, E. Külz, W. v. Moraczewski u. A. (329)]. In Zeiten der Säureüberladung wird aber das Verhältnis zwischen N und P_2O_5 durch Anwachsen der P_2O_5 enger, z. B. auf 100 Harnstickstoff entfielen im Mittel

18,2 Teile P_2O_5 [D. Gerhardt und W. Schlesinger (267)]
20,1 „ P_2O_5 [Th. Rumpf (330)]
19,0 „ P_2O_5 [Mandel und Lusk (285)].

Das normale Verhältnis (bei der hier in Betracht kommenden Fleischkost) ist 100 zu 12,5. Durch Alkalizufuhr wird — ebenso wie beim

Gesunden — die Spannung zwischen N und P_2O_5 erweitert; in dem Fall von Gerhardt und Schlesinger durch 20 g Natr. bicarbon. auf 100 : 14,8. Bei einem Kranken meiner Beobachtung, mit starker Azidosis, waren die Durchschnittswerte in vier je 4tägigen Perioden:

ohne Alkali	18,1 g N,	—3,62 g P_2O_5,	Verh.	100 : 20,0,
mit 20 g Natr. bicarb.	17,4 g N,	—2,85 g P_2O_5,	„	100 : 16,3,
„ 20 g Calc. carbon.	18,7 g N,	—2,58 g P_2O_5,	„	100 : 13,8,
„ ohne Alkali	19,1 g N,	—3,63 g P_2O_5,	„	100 : 19,0.

Wir haben die Bedeutung des hohen P_2O_5-Exports bei diabetischer Azidosis schon früher besprochen (cf. S. 84). Dort finden sich auch Angaben über Kalk- und Magnesia-Ausscheidung.

Bezüglich der Chloride begegnet man starken individuellen Schwankungen [E. Külz, E. Tenbaum, v. Moraczewski (331)]. Manchmal steigt das ClNa mit dem N zu enormen Werten, 30 g und mehr; nur selten bleibt es wesentlich hinter der Norm zurück. Nicht jeder Diabetiker salzt seine Speisen in gleichem Maße. Das ist wohl der einzige Schluss, den die Tatsachen erlauben.

Ein entschiedenes Bedürfnis wäre es, genaue Bilanzen der Aschenbestandteile bei Diabetikern zu erlangen. Es ist noch eine offene Frage, in wie weit die abnorme Säureproduktion zu einer „Demineralisation" des Zuckerkranken führt und welche Stoffe daran beteiligt sind. Die bisherigen Untersuchungen erstrecken sich nur auf das gegenseitige Verhältnis der Säuren und Basen in den Ausscheidungen. Abgesehen vom Kalk und Phosphorsäure liegen aber keine Versuche vor, in denen auch die Aufnahme der Aschenbestandteile analytisch bestimmt wurde.

VII. Das Blut.

1. Wassergehalt.

Wie sich aus dem reichen Zahlenmaterial bei O. Leichtenstern, E. Reinert, G. Hayem, E. Grawitz, E. Peiper, A. Hammerschlag, S. M. Copemann, v. Jaksch, R. Stintzing und F. A. Gumprecht (332) ergibt, zeigen die die Konzentration des Blutes beherrschenden Faktoren (Wasser, Hämoglobin, Blutkörperchenzahl, Eiweiß) keine typischen Veränderungen. Die roten Blutkörperchen sollen in schlimmen Fällen von Diabetes (vor dem Koma) an Beständigkeit gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen gewinnen; dies sei geradezu prognostisch wichtig [Jakuschewsky (333)]. In leichteren Fällen fand H. Meyer (334) Vermehrung der eosinophilen Zellen (4,7—6,25 %, gegenüber 0,5—4 % normal). In der Regel normal, können Hämoglobin, Blutkörperchen und die Eiweiße des Serums bei komplizierenden Krankheiten und Einwirkung anämisierender Faktoren ebenso und manchmal noch schneller sinken als beim Nicht-Diabetiker [Lécorché (335)]. Andererseits wurde in den Ausgangsstadien schwerer Fälle öfters starke Eindickung des Blutes beobachtet. Dieser schon Leichtenstern (332) bekannten Tatsache

wird neuerdings von Th. Rumpf (336) wieder ein großes Gewicht zur Erklärung des diabetischen Komas beigelegt. Er fand einmal im Blute einer komatösen Patientin nur 73,25 % Wasser (normal 78,9 %); in einem anderen Falle enthielt das Leichenblut zwar (infolge einer Kochsalzinfusion?) die normale Menge Wasser, aber die Organe (besonders Leber, Milz, Gehirn) waren um 5—6 % wasserärmer. Bei 3 Diabetikern, die im Koma starben, wurden auf meiner Klinik gefunden:

vor der Infusion von Kochsalzlösung im Blute . .	% Wasser:	79,3	— 78,7	— 80,1
vôr dem Tode	„ „	77,9	— 76,6	— 76,7.

Bei einem Patienten, der etwa 8 Tage lang an der Grenze des Komas stand, war der Wassergehalt des Blutes 2 Tage vor Ausbruch des Komas: 78,2, etwa 12 Stunden nach Eintritt völliger Bewußtlosigkeit (3 Stunden vor dem Tode): 75,3 %. Der Patient hatte beliebig gegessen und getrunken und erhielt seit Auftreten der bedrohlichen Erscheinungen täglich 60 g Natr. bicarb., so daß der Harn alkalisch wurde. Hier war jedenfalls das Koma schon in der Entwickelung, als der Wassergehalt des Blutes noch normal war. Auch bei Magnus-Levy (337) finden sich Zahlen, aus denen, im Gegensatz zu Rumpf, hervorgeht, daß die Bluteindickung nicht eine notwendige Vorbedingung des Komas ist. Daß sie — im Koma sich ausbildend — dem Schlußbilde einige Züge aufprägt, darf aber zugegeben werden. Die Eindickung kommt offenbar zustande, weil die Diabetiker bis tief in das Koma hinein viel Urin abscheiden und durch die verstärkte Atmung viel Wasser abdunsten, während die Wasseraufnahme nicht mehr gleichen Schritt hält. Vielleicht sind auch in diesem autotoxischen terminalen Zustande besondere lymphagoge Kräfte wirksam, wie sie E. Grawitz (338) für manche andere Infektionen und Intoxikationen nachgewiesen hat.

Die molekulare Konzentration (Gefrierpunkts-Erniedrigung) ist im Diabetes nicht wesentlich verändert [A. Landau (339)].

2. Anorganische Bestandteile.

Ueber fixe Alkalien cf. S. 84. Sie sind, auch im diabetischen Säurekoma, im Verhältnis zu den übrigen Blutbestandteilen nicht vermindert. M. Dennstedt und Th. Rumpf (340) fanden im Blut und in den Organen der Leichen etwas weniger Na. Dies ist um so auffälliger, als die Patienten vor dem Tode lange Zeit hindurch viel Natr. bicarb. erhalten hatten. Dafür war aber das K vermehrt. Die Ursachen dieses auffallenden Befundes müssen noch aufgeklärt werden.

Eine gute Zusammenstellung über die bisherigen Aschenanalysen des diabetischen Blutes, zugleich mehrere neue Bestimmungen finden sich bei F. Erben (340). Rumpf's und Erben's Material und Besprechung zeigen recht deutlich, wie wenig Förderung die Wissenschaft bisher aus den mühevollen und langweiligen Analysen davongetragen hat.

Ammoniak wurde von H. Winterberg (341) im Koma vermehrt gefunden: 3,78 mg NH_3 (statt 0,6—1,3 mg in 100 g Blut).

Im Blutserum ist bei schwerem Diabetes öfters Eisen gefunden [A. Jolles und F. Winkler (342)]; man führt es auf den Zerfall hämoglobinhaltiger Plättchen zurück [J. Mitulescu (343)]. Schon früher hatten Gumprecht und Stintzing (344) angegeben, daß die Färbekraft des diabetischen Blutes im Verhältnis zum Hämoglobingehalt erhöht sein könne. H. Rosin und S. Jellinek (345) bestätigten dies; sie nehmen an, daß neben dem echten Hämoglobin andere eisenhaltige Farbstoffe gebildet werden, die die Färbekraft des Blutes stärker als jenes beeinflussen. Vielleicht steht das Auftreten solcher abnormer eisenhaltiger Verbindungen im Zusammenhang mit dem erhöhten Eisengehalt des diabetischen Urins [Damaskin, P. Hoffmann (346)]. Nach Hoffmann ist der durchschnittliche Tagesgehalt des normalen Harns 1,09 mg; bei Diabetes fand er 3,70 mg und in einem besonders hochgradigen Falle 22,02 mg Eisen. Noch höhere Zahlen (bis 0,108 g am Tage) verzeichnet A. Jolles. Eisen, das sich in fester Bindung in Nukleoalbuminen und Nukleoproteiden findet, wird von den Nieren bekanntlich leichter abgefangen, als salzartig gebundenes.

3. Alkaleszenz und Diabetische Azidosis, cf. S. 81.

4. Zuckergehalt, cf. S. 6 ff.

5. Glykogen

wurde von P. Ehrlich und G. Gabritschewsky im diabetischen Blute vermehrt gefunden (347). Das Glykogen befand sich teils innerhalb der Leukozyten, teils frei im Plasma schwimmend (cf. S. 19). Es handelt sich wahrscheinlich um Glykogenmästung der Zellen auf Kosten des zuckerreichen Mediums, in welchem sie leben. Die freien Glykogenschollen dürften sich wohl aus zerfallenen weißen Körperchen herleiten. Großes Gewicht ist diesem Befunde nicht mehr beizulegen, da das Glykogen inzwischen als normaler Bestandteil des Leukozytenleibes erkannt ist [A. Hirschberg (348)].

6. Fermente.

a) Glykolytisches Ferment, cf. S. 41.

b) Amylolytische Fermente, cf. S. 63. Dazu die kurze Notiz, daß Lépine und M. Kaufmann, Ch. Achard und A. Clerc die amylolytische Kraft des diabetischen Blutes herabgesetzt fanden (349). Letztere legen starker Verminderung der amylolytischen Kraft eine üble prognostische Bedeutung bei.

c) Toxine. R. Lépine und Boulud beschreiben, daß das Blut, welches man einem diabetischen Hunde kurz nach Abtragung des Pankreas entzieht, bei anderen Tieren Glykosurie erzeuge (350). Sie führen dies auf eine Giftwirkung zurück. Die Gifte sollen im Serum und nicht an den roten Blutscheiben haften.

d) Hämolyse. J. E. Sweet (351) meldet, daß das Blut eines durch Pankreasexstirpation diabetisch gemachten Hundes abnorm geringe

hämolytische und bakterizide Eigenschaften aufweise; dies beruhe auf Verlusten an Komplementen.

7. Fett (Lipämie).

Das Vorkommen größerer Fettmengen im Plasma des Blutes ist, wie es scheint, eine dem Diabetes ausschließlich zukommende Erscheinung. Sie war schon den alten Aerzten, die häufig zum Aderlaß griffen, wohlbekannt. Doch erst die neuere Zeit brachte genauere und systematische Untersuchungen, ohne freilich die Fragen schon völlig zu klären. Auf die zahlreichen zerstreuten Mitteilungen einzelner Fälle brauche ich hier um so weniger einzugehen, als in den Abhandlungen von K. Zaudy und B. Fischer die Literatur (352) mit hinreichender Vollständigkeit zusammengestellt worden ist[1]). Die klinischen Tatsachen sind einfach und klar. Gewöhnlich erhebt sich auch im Diabetes der Fettgehalt des Blutes nicht wesentlich über den normalen Grenzwert, den man nach den neueren Bestimmungen von M. Bönninger und Th. Rumpf (353) bei ca. 1 % zu suchen hat. Nur in den schwersten Fällen von Diabetes, zur Zeit, wo die diabetische Intoxikation zu gefahrdrohender Höhe ansteigt, findet man manchmal, aber keineswegs immer, die merkwürdige Erscheinung der Lipämie. L. Schwarz (354) scheint Recht zu haben, wenn er sagt, die Lipämie komme nur in Verbindung mit hochgradiger Azidosis vor. Meine eigenen Erfahrungen sprechen durchaus in diesem Sinne.

Wo Lipämie in beachtenswertem Grade vorhanden, sieht das Serum milchig getrübt oder sogar milchig-weiß aus. Läßt man das Blut oder das Serum in enger Röhre einige Zeit stehen, so buttert das Fett auf und bildet eine dichte gelb-weiße Schicht, deren Stärke von dem Fettgehalt abhängt. Behandlung mit Aether oder mit den spezifischen Fettfarbstoffen erweist ihre Fettnatur. Die Emulsion des Fettes im Serum ist so fein, daß selbst die stärkste Vergrößerung die Partikelchen im Serum nicht erkennen läßt; nur im Ultra-Mikroskop sind sie leicht zu sehen. Wer einen solchen Fall längere Zeit zu beobachten Gelegenheit hat, kann feststellen, daß der Grad der Lipämie starken Schwankungen unterliegt. Die Schwankungen gehen dem allgemeinen Befinden der Patienten auffallend parallel. In einem kürzlich von mir beobachteten Falle trat die Lipämie auf, als der Kranke komatös wurde (ca. 4 % Fett im Blute). Das Koma wurde überwunden, und mit ihm verschwand die Lipämie. Dieses Spiel wiederholte sich im Verlauf mehrerer Wochen einige Male, bis der Patient schließlich einem Komaanfalle erlag.

Man hat versucht, die Herkunft des im Blute gefundenen Fettes festzustellen. E. Neisser und L. Derlin (355) haben für ihren Fall durch Ermittelung der Jodzahl, der Verseifungszahl, des Schmelzpunktes gezeigt, daß das Fett die Eigenschaften des Chylusfettes darbiete, also

1) Zwei schöne Beobachtungen wurden in diesen Zusammenstellungen übersehen: 1. Gamgee, Physiological Chemistry of the Animal Body Vol. I, Cap. III, p. 170. London 1880. — 2. W. Hale White, Diabetic intraocular lipaemia. The Lancet. 1903. 10. Okt. (mit vortrefflicher Abbildung des Augenhintergrundes).

aus der Nahrung stamme. Doch darf man B. Fischer (352) wohl beipflichten, wenn er auch das in den Geweben abgelagerte Fett als Quelle des Blutfettes ansieht. Dagegen tritt er mit guten Gründen W. Ebstein (356) entgegen, der das Plasmafett der lipämischen Diabetiker von einer „fettigen Degeneration" der Gewebe und vielleicht des Blutes selbst ableitet. Dafür liegen in der Tat gar keine Anhaltspunkte vor.

Fett ist ein normaler Bestandteil des Blutes. Bei übermäßiger Fettnahrung steigt der Gehalt etwas, es kann sogar vorübergehend zur Trübung des Blutplasmas kommen. Ueber 1 % oder ein wenig höher wächst aber der nachweisbare Fettgehalt unter physiologischen Verhältnissen nicht hinaus. Im Blute des lipämischen Diabetikers sind weit höhere Werte durch die Analyse entdeckt. Die meisten Angaben erheben sich nicht über 4 und 6 %. E. Stadelmann (357) verzeichnet ca. 15 %, B. Fischer sogar 18,1 % Aetherextrakt; davon waren in Fischer's Fall mindestens 2,6 % Cholestearin (auf das Blut berechnet 0,478 %). Dafür enthielt das Blut etwa 10 % weniger Wasser als normal (69,287 % gegenüber 79,17 als normalem Durchschnitt).

Beim Diabetiker können einige Gründe namhaft gemacht werden, die den Fettgehalt des Blutes in die Höhe treiben; zunächst der Fettreichtum seiner Nahrung. Doch wurde schon von verschiedenen Seiten darauf hingewiesen, daß in den betreffenden Fällen die Nahrung nicht ungewöhnlich fettreich gewesen sei. Auch in den Fällen, die ich selbst beobachtete, erhob sich die Fettzufuhr nicht über den normalen Durchschnitt; es wurde sogar ausdrücklich festgestellt, daß das Blut am frühen Morgen, vor jeder Nahrungsaufnahme, kaum weniger Fett enthielt, als nach der Nahrungsaufnahme. Man hat ferner an den verhältnismäßig hohen Fettgehalt des Hungerblutes erinnert (cf. Band I, 513). Beim Hungernden, der den wesentlichsten Teil seines Energieumsatzes durch Verbrennung von Körperfett bestreitet, werden große Mengen von Fett in Bewegung gesetzt und durch das Blut zu den arbeitenden Zellen befördert. Beim Diabetiker besteht, sobald die Fähigkeit der Kohlenhydratverbrennung völlig erloschen ist, die Notwendigkeit des starken Fetttransportes in noch weit höherem Grade als im einfachen Hungerzustande. Dennoch steht die Summe Fett, die — sei es aus der Nahrung, sei es aus den Fettdepots — zur Bedienung der Zellen benötigt wird, weit hinter den Mengen Fett zurück, die ein Gesunder verzehren und ohne Spur von Lipämie assimilieren kann. Aus den quantitativen Verhältnissen der Fettaufnahme, des Fettbedarfs und des hiervon abhängigen Fetttransportes wird man die diabetische Lipämie niemals erklären können. Eine neue qualitative Störung des Stoffwechsels muß hinzutreten.

Hier setzen, wie mir scheint mit Glück, L. Schwarz und B. Fischer mit einer Hypothese ein. Nach den bekannten Untersuchungen von W. Cohnstein und M. Michaelis (358) verschwindet das aus der Chylusbahn in das Blut eintretende Fett mit großer Schnelligkeit — rascher als eine Ablagerung in den Geweben oder eine Verbrennung stattgefunden haben kann. Das Fett wird im Blute sofort, wahrscheinlich unter Mitwirkung der

Erythrozyten, in eine wasserlösliche Verbindung übergeführt, deren Natur noch nicht sichergestellt ist (Lezithinverbindung? cf. Band I, 32 ff.); man bezeichnet den Vorgang als Lipolyse und das hierzu dienende, freilich noch hypothetische Ferment als Lipase. Die Ueberführung des Fettes in jene wasserlösliche Verbindung scheint die Vorbedingung für den Eintritt des Fettes in die Zellen zu sein [E. Pflüger (359)]. Erst in den fettspeichernden Zellen selbst scheidet sich wieder Neutralfett ab. B. Fischer und L. Schwarz nehmen an, daß im Diabetes unter gewissen Umständen das lipolytische Ferment ungenügend gebildet oder abgeschwächt werde, so daß seine in umgekehrtem Sinne wirkende Kraft stärker zur Geltung komme (Gesetz der Reversibilität der Fermente). Als Fischer dem fettüberladenen diabetischen Blute im Reagensglase normales Blut beimischte, gewann die Mischung lipolytische Eigenschaften; der Fettgehalt verminderte sich stark, während das lipämische Blut, sich selbst überlassen, diese Abnahme des Fettgehaltes nicht zeigte. Fischer erinnert auch daran, daß nach den Untersuchungen von Hanriot (360) die Gegenwart von Fettspaltungsprodukten und insbesondere von Säuren die Lipolyse stark beeinträchtigt. Die diabetische Azidosis könnte also das Zustandekommen der Lipämie begünstigen. Sie ist aber kaum als einziger Faktor anzusehen; dafür sind die Fälle von hochgradiger Azidosis ohne Lipämie viel zu häufig.

Wenn man der bestechenden Erklärung, die L. Schwarz und B. Fischer unabhängig von einander gaben, beipflichtet, rechnet man noch mit mancher unbekannten oder wenigstens unsicheren Größe. Immerhin ist damit ein Weg gezeigt, der die seltsame und bisher unverständliche Erscheinung der Lipämie aussichtvollen experimentellen Forschungen zugänglich macht.

8. Verhalten des Blutes gegenüber Farbstoffen.

Wenn man normales Blut mit verdünnter, schwach alkalischer Methylenblaulösung mischt, so nimmt die Flüssigkeit eine blau-grüne Farbe an. R. T. Williamson (361) beschrieb, daß diabetisches Blut die Farbe des Methylenblaus in gelbrot überführe (ein Reduktionsprozeß). Bekannter wurde eine Modifikation des Verfahrens, die L. Bremer (362) angab. Blut wird in gleichmäßig dünner Schicht auf einem Objektträger ausgestrichen; nach Trocknung und 10 Minuten langer Erhitzung auf 135° wird kurz mit 1 proz. Methylenblaulösung gefärbt. Das Blut des Diabetikers bleibt blaß-grün, gesundes Kontrollblut wird intensiv blau. Im ersteren Fall spricht man von positivem Ausfall der Bremer'schen Reaktion. Man hat inzwischen noch zahlreiche andere Farbstoffe und Farbstoffgemische kennen gelernt, die ähnliche Unterschiede im tinktoriellen Verhalten des diabetischen und des normalen Blutes vor Augen führen [L. Bremer, Le Goff (363)].

Sowohl Williamson wie Bremer führen die Reduktion des Methylenblaus auf die Wirkung des im Blute kreisenden Traubenzuckers zurück. In der Tat reduziert Glykose schon in der Verdünnung von 1,5 bis 2 ‰

eine schwach alkalische Methylenblaulösung [C. Hartwig (364)]. Diese Zuckerwerte finden sich im diabetischen Blute häufig. Es ist daher sicher nichts dagegen einzuwenden, den Zuckergehalt des Blutes für den Ausfall der Reaktion in erster Linie verantwortlich zu machen, und im großen ganzen haben sich auch alle späteren Autoren der Meinung Bremer's und Williamson's angeschlossen [Lépine und Lyonnet, Marie und Le Goff, V. Patella und A. Mori, Eichner und Fölkel, J. Loewy, C. Hartwig, J. Strauß, H. Schneider (365)]. Immerhin hat das genauere Studium der Reaktion dargetan, daß auch andere Faktoren sich mitbestimmend einmischen. Verminderung der Blutalkaleszenz begünstigt den positiven Ausfall der Reaktion (Lépine und Lyonnet, J. Loewy, C. Hartwig). Dies macht verständlich, warum in schweren, mit Azidosis verknüpften Fällen von Diabetes die Reaktion viel regelmäßiger und vor allem viel stärker positiv ausfällt, als in leichten Formen der Krankheit. Sehr bemerkenswert ist aber auch ein Befund J. Loewy's. Er zentrifugierte das eine positive Reaktion gebende Blut eines Diabetikers und wusch den Blutkörperchenbrei mit isotonischer Kochsalzlösung aus, bis die Kochsalzlösung keinen Zucker mehr aufnahm. Trotzdem färbten sich die vom zuckerhaltigen Plasma befreiten Blutkörperchen mit Methylenblau nicht. Ich habe den Versuch mit gleichem Resultat wiederholt; der zur Kontrolle in gleicher Weise behandelte Blutkörperchenbrei eines gesunden Menschen färbte sich vortrefflich. Entweder enthielten die Erythrozyten des diabetischen Blutes noch reichlich Zucker (unwahrscheinlich!), oder die Blutscheiben, bezw. das den Anilinfarbstoff bindende Hämoglobin hatte eine Veränderung erfahren, über deren Art bisher noch niemand eine bestimmte Meinung äußern konnte. Wir stehen hier vor einer Frage, die der weiteren eingehendsten Prüfung wert ist.

Der Nachweis, daß außer dem Zuckergehalt auch noch andere Einflüsse sich bei den Farbstoffreaktionen des diabetischen Blutes geltend machen, erklärt die Unsicherheit des klinischen Befundes, auf die insbesondere J. Strauß hinwies (365). Der positive Ausschlag der Bremerschen Reaktion ist keineswegs eine so regelmäßige Begleiterscheinung des Diabetes, wie Williamson und Bremer zunächst annahmen. Quantitative Beziehungen zur Intensität der Glykosurie werden häufig vermißt. Die Reaktion war oft noch positiv, nachdem durch Entziehung der Kohlenhydrate der Zucker schon lange bis auf die letzten Spuren aus dem Harn verschwunden war. Vor kurzem sah ich einen Diabetiker wieder, der vor 6 Jahren bei 0,2 % Glykosurie eine sehr starke Bremer'sche Reaktion im Blute hatte; jetzt waren im Harn 6 % Zucker, aber das Blut färbte sich vortrefflich mit Methylenblau. Es treten offenbar verschiedene Faktoren in Kraft, die sich das eine Mal unterstützen, das andere Mal gegenseitig abschwächen. Genaue quantitative Vergleiche zwischen Zuckergehalt des Blutes (durch einwandsfreie Methoden bestimmt) und Färbbarkeit liegen noch nicht vor. Dies nachzuholen ist das erste Erfordernis für die gründlichere Beantwortung der einschlägigen Fragen.

VIII. Die Verdauungsorgane.

A. Der Speichel.

1. Fermente. Rhodangehalt.

Der Mund der Zuckerkranken ist häufig trocken, arm an Speichel; dieser soll fermentarm sein [G. J. Jawein, W. G. A. Robertson (366)]. Ich kann das nicht als Regel anerkennen: ich fand oft in schweren und schwersten Fällen normale amylolytische Kraft des Speichels. Auch bezüglich seiner Menge kommen zahlreiche Ausnahmen vor: bei vielen Diabetikern erfolgt normale Sekretion, bei manchen sogar höchst lästiger Ptyalismus. Einige Male fand ich keine Rhodanreaktion im diabetischen Speichel; bei den meisten Kranken tritt sie aber in gewöhnlicher Stärke ein.

2. Zucker.

Die Untersuchungen auf Zucker im Speichel förderten meistens ein negatives Resultat [E. Külz, R. Maly, v. Jaksch (367)]. Doch zitiert Külz einige Autoren, denen der Nachweis gelang. Auch R. Fleckseder (368) berichtet neuerdings über zwei Fälle mit positiver Zuckerreaktion. In 10 schweren Fällen mit hoher Zuckerausscheidung, die Fr. Kraus jun. (Karlsbad) in meiner Klinik mit feinsten Methoden untersuchte (u. a. stets Phenylhydrazinprobe) fand sich keine Spur von Zucker. — Theoretisch ist der Uebergang von Zucker in den Speichel wohl denkbar, da beim Hunde das Drüsenfilter den Blutzucker durchläßt, wenn seine Konzentration 0,8 % erreicht [F. Weyert (369)]. Solche hohen Zuckerwerte, die man durch Infusion von Dextroselösung erzielte, kommen beim Diabetiker kaum vor; doch könnte bei manchen Individuen die Speicheldrüse abnorm durchgängig für Zucker werden. Bei allen Untersuchungen ist erforderlich, nur reinen frischen Speichel zu analysieren, da bei etwaiger Zersetzung reduzierende Substanz aus Muzin hervorgehen. Der süße Geschmack im Munde, über den Zuckerkranke häufig klagen, beruht jedenfalls nicht auf der Anwesenheit von Dextrose in der Mundhöhle, wahrscheinlicher auf Gegenwart von Azeton.

3. Azeton.

Azeton, das auch bei einfacher Inanition im Speichel vorkommt [Schuman-Leclerq: 20—25 mg in 100 ccm Speichel (370)], ist in Fällen von diabetischer Azidosis ein regelmäßiger Bestandteil. Die größte Menge, die Fr. Kraus (cf. oben) bei Speicheluntersuchungen auf meiner Klinik fand, war 3,9 mg jodoformbildender Substanz in 100 ccm Speichel; später fanden wir einmal 8,9 mg; dieser Fall endete 3 Wochen nachher im Coma. Die Mehrzahl unserer Werte lagen zwischen 1,5 und 3 mg. Auch Fleckseder (368) verzeichnet positiven Azetonbefund, während er Azetessigsäure stets vermißte. 150 g Speichel, von einem Diabetiker mit schwerer Azidosis nach Pilokarpininjektion gewonnen und von uns nach

der α-Krotonsäuremethode verarbeitet, enthielt keine β-Oxybuttersäure. Die kleinen Azetonmengen, die man bei inanitieller Azidosis [v. Noorden, A. Nebelthau (371)] und auch bei Diabetikern aus dem Mageninhalt gewinnen kann, stammen wahrscheinlich nicht nur von verschlucktem Speichel ab, sondern werden — wenigstens teilweise — im Magen selbst abgesondert. Ich gewann bei zwei Diabetikern, die im präkomatösen Stadium ausgespült wurden, 55 bzw. 67 mg Azeton (die Patienten hatten seit mehreren Tagen keinen Alkohol mehr zu sich genommen). Die Mengen sind zu groß, als daß man sie vom Speichel ableiten könnte. Auch in den Fäzes kommt Azeton vor; die Mengen sind aber sehr unbedeutend und können bei Aufstellung einer Azetonbilanz vernachlässigt werden [Geelmuyden, L. Schwarz (372)]. Der Kot enthält prozentig weniger Azeton als die Organe des Diabetikers [Magnus-Levy, Geelmuyden (373)].

4. Reaktion.

Daß im Diabetes der Speichel sauer reagieren könne, ist wohl zuerst von C. G. Lehmann ausgesprochen (374). Er wies im frischen Speichel Milchsäure nach. Spätere Untersucher haben diese Säure immer vermißt [Limpricht (375)]; dagegen ist die saure Reaktion oftmals bestätigt; auch ich fand den gemischten Speichel des speisenleeren Mundes häufig sauer. Das ist nichts besonderes, sondern kommt sehr oft auch beim Gesunden vor [G. Sticker (376)], weil es an Gelegenheit zu bakterieller und fermentativer Zersetzung niemals fehlt. Doch hat Fr. Mosler (377) in einigen schweren Fällen von Diabetes auch den Speichel sauer gefunden, der durch Hohlsonde direkt dem Stenonschen Gange entströmte. Ob die Sekretion eines schon im Ausführungsgange sauer reagierenden Speichels häufig ist, ob sie mit verminderter Blutalkaleszenz zusammenhängt (sehr wahrscheinlich, W. Kühne), ob der sauren Reaktion eine üble, der alkalischen eine gute prognostische Bedeutung zukomme [G. Sticker (378)], ist alles ungenügend bekannt. Die bisherigen Angaben beruhen nur auf gelegentlicher Prüfung und nicht auf oft wiederholter systematischer Untersuchung.

B. Funktionen des Magens.

1. Appetenz.

Im Diabetes ist, so lange die Kohlenhydrate nicht beschränkt sind, gesteigerte Appetenz ein häufiges Symptom. Sie spiegelt das Bedürfnis der Gewebe wieder, welche darben, obwohl sie von gehaltreicher Zuckerlösung durchspült sind (cf. S. 26). Hand in Hand geht, meist noch ausgeprägter, starker Durst: der Zucker verlangt zur Ausscheidung große Mengen Wasser; er entreißt es dem Blute und der Lymphe; die Verluste müssen ersetzt werden.

Die Tatsache der oft gewaltigen Nahrungsaufnahme des Diabetikers forderte auf die Kräfte zu messen, die der Magen den Speisen zur Verfügung stellt.

2. Motilität.

Die Motilität ist in der Regel vortrefflich. Ich kann diese Angabe G. Honigmann's (379) aus eigener Erfahrung durchaus bestätigen. Bei zahlreichen Ausspülungen, die wir zu verschiedenen Zwecken in leichten und in schweren Fällen machten, war die Entleerung des Magens in ordnungsmäßiger Weise vorgeschritten. Auch Ch. J. Fauconnet fand meistens normale oder gesteigerte Motilität (380). Dies gilt für unkomplizierte Diabetesfälle. Natürlich gibt es auch Magenkranke unter den Diabetikern; daß sich aber Magenkrankheiten infolge der Polyphagie und Polydipsie besonders häufig ausbilden, entspricht nicht den klinischen Tatsachen. Anders wird das Bild, wenn wir die Endstadien des Diabetes in Betracht ziehen; d. h. Zeiten, wo wir es mit sehr geschwächten Individuen und mit drohendem Koma zu tun haben. Da findet man sehr häufig stark verminderte Motilität des Magens, Atonie mit verlängertem Aufenthalt der Speisen, und als Folgen abnorme Gärungserscheinungen, Hyperästhesie der Schleimhaut, Aufstoßen, Uebelkeit, Erbrechen, schwere Appetitlosigkeit.

3. Salzsäure.

Die Salzsäure des Magens prüften F. Riegel, S. Rosenstein, G. Krause, G. Honigmann, E. Gans, Fauconnet (381); außerdem finden sich zahlreiche zerstreute Angaben in der Literatur [v. Noorden (382)]. Ein gesetzmäßiges Verhalten ergab sich nicht; man fand die Sekretion meist innerhalb der normalen Breite, manchmal etwas hohe, manchmal etwas niedrige Werte — aber nicht häufiger als bei Nichtdiabetikern. Azidosis hat keinen typischen Einfluß auf die Salzsäureabscheidung; nur in den oben erwähnten Spätstadien werden Anomalien derselben kaum vermißt; es kommt dabei sowohl völlige Achlorhydrie wie auch starke Hyperchlorhydrie vor; bei zwei Kranken fand ich wenige Tage vor Ausbruch des Komas über 4 $^0/_{00}$ Salzsäure nach Probefrühstück; der eine dieser Kranken hatte einige Wochen früher ganz normale Werte gehabt; beide nahmen seit längerer Zeit täglich 35—40 g Natr. bicarbonicum, in kleinen Portionen verteilt.

C. Funktionen des Darmes.

1. Nahrungsresorption.

Bei den meisten Diabetikern ist die Nahrungsresorption vortrefflich. Neben gelegentlichen Kotuntersuchungen aus früherer Zeit [M. Traube, E. Külz, Block u. a. (383)] liegen jetzt eine große Zahl Arbeiten über den Stoffwechsel der Diabetiker vor, wobei sorgfältige quantitative Analysen des Kotes gemacht sind. In nicht komplizierten Fällen (384) war die Ausnützung sowohl des Stickstoffs wie des Fettes normal (C. Voit und v. Pettenkofer, F. Hirschfeld, H. Leo, v. Noorden, C. Dapper, L. Strauß u. a.).

Manchmal wurden sogar — experimenti causa — ganz enorme Leistungen von der Resorptionsfähigkeit des Darmes eingefordert und

glücklich bewältigt (Lüthje). Es hat keinen Zweck, hier Zahlen über die Resorption anzuführen, weil sie nur normales wiederholen würden. Kohlenhydrate, speziell Zucker sind häufig gesucht, aber nur in den normalen kleinen Mengen gefunden worden [J. F. Heller, K. Rößler, Orlowski (385)]. Rößler fand bei kohlenhydratfreier Nahrung 0,068 und 0,078 % Kohlenhydrat im Kot, nach Aufnahme von 100 g Traubenzucker 0,357 und 0,415 %; Pentosen fehlten. Die verhältnismäßig hohen Zahlen sind von Diarrhoen abhängig. Wo solche nicht vorhanden, führen selbst größte Gaben von resorbierbaren Kohlenhydraten die Menge der reduzierenden Substanz nicht über normale Werte hinaus. Wir konnten bei „Haferkuren" (300 g Hafer am Tage!), auch nach dem Kochen mit Salzsäure, nicht mehr als 1—2 g Zucker im Kot finden. Auch in den Fällen von S. Lipetz (396) scheint das Kohlenhydrat des Kotes nicht vermehrt gewesen zu sein. Mossé (211) machte die gleiche Erfahrung mit Kartoffeln.

Nachdem schon einige ältere zerstreute und wenig beachtete Erfahrungen vorgelegen, machte F. Hirschfeld (384) darauf aufmerksam, daß in seltenen Fällen von Diabetes die Dinge anders liegen; bei reichlicher, aber durchaus nicht unmäßiger Kost gingen 30 % und mehr der Trockensubstanz, des N, des Fettes im Kot verloren. Dagegen wurden auch in diesen Fällen Kohlenhydrate gut resorbiert. Die durchschnittliche Einfuhr (in 5 Versuchsreihen) war 436,4 g Trockensubstanz, 34,4 g N, 160,6 g Fett. Davon fanden sich im Kot von der Trockensubstanz 35,2, vom N 31,8, vom Fett 34,8 %. Die Vermutung, daß es sich hier außer der spezifisch diabetischen Erkrankung des Pankreas um eine Störung des Saftabflusses in den Darm gehandelt habe, war sicher richtig. Später sind noch mehrere derartige Fälle beschrieben und sorgfältig studiert worden, zumeist von mir und meinen Schülern P. Deucher, R. Schild und Masuyama, H. Salomon, ferner von W. Weintraud, C. Wegele (386). Das charakteristische der Fälle sind die starken Fettverluste (Steatorrhoe), die bei reichlicher Fettzufuhr so stark sein können, daß das unverdaute Fett flüssig aus dem After rinnt; der massenhafte aschfarbene Kot ist mit einer Oelschicht bedeckt, die beim Erkalten zu butterähnlicher Masse erstarrt. Der hohe N-Gehalt, den man niemals vermißt, kann natürlich nur durch die Analyse festgestellt werden. Da Minkowski und M. Abelmann (387) ähnlichen Erscheinungen beim Hunde nach Pankreasexstirpation begegnet waren, und da sie durch Verfütterung von Pankreassubstanz wesentliche Besserung der Resorption erzielt hatten, lag es nahe, von dieser Erfahrung therapeutischen Ge-

1) Weintraud meint, man könne die von mangelhafter Bauchspeichelsekretion abhängige Steatorrhoe von der Steatorrhoe, welche bei Darmkrankheiten (schweren Katarrhen, Amyloid etc.) vorkommt, dadurch unterscheiden, daß erstere von starken N-Verlusten (Azotorrhoe) begleitet ist, während bei letzterer die N-Resorption leidlich gut sei. Dies trifft nach unseren Erfahrungen nicht zu, da es auch Darmkrankheiten mit schweren N-Verlusten gibt.

brauch zu machen. In der Tat bewährte sich rohes Pankreas als gutes Palliativmittel gegen die Steatorrhoe [v. Noorden, Schild und Masuyama (388)]. Bequemer sind Pankreon und Pankreatin (aus der Fabrik Rhenania-Aachen), wie H. Salomon (386) nachwies und J. Sigel (214) bestätigt. Z. B. ergab sich in einem Falle Salomon's:

Von der aufgenommenen Nahrung erschienen im Kote wieder:

	N	Fett
ohne Medikament	22,8 %	53,3 %,
mit 5 mal 0,25 g Pankreatin tägl.	9,2 %	17,3 %.

Des näheren gehe ich auf diese interessanten Resorptionsstörungen nicht weiter ein. Sie gehören nicht zum Wesen des Diabetes mellitus, sondern sind als besondere Komplikation aufzufassen. Die Fälle sind offenbar sehr selten. Ich zähle unter etwa 2000 Diabetikern, die ich behandelte, nur 12 ausgesprochene Fälle von Steatorrhoe. Im übrigen verweise ich auf das Kapitel Pankreaserkrankungen.

2. Fäulnisvorgänge im Darm.

An die Ausscheidung aromatischer Fäulnisprodukte im diabetischen Harn hat sich neuerdings eine theoretisch wichtige Diskussion geknüpft. F. Blumenthal und seine Schüler F. Rosenfeld, C. Lewin (389) glaubten, in Wiederbelebung alter Vorstellungen, den Nachweis führen zu können, daß auch bei dem in den Geweben sich vollziehenden Eiweißabbau aromatische Kerne (besonders Indol) frei werden, die dann als gepaarte Schwefelsäure- oder Glykuronsäureester im Harn erscheinen. Sie nahmen diese Entstehungsart aromatischer Harnbestandteile u. a. für Inanition (cf. Bd. I, 508), experimentelle Phloridzinglykosurie, Diabetes mellitus in Anspruch. Einer ähnlichen Auffassung neigen E. Carletti, Reale, C. F. Gilbert und E. Weil, W. D. Moraczewski zu (390). Wie uns scheint mit vollem Recht, sind A. Ellinger, P. Mayer, M. Jaffé (391) dem entgegengetreten (conf. S. 60). Es liegt nach deren sorgfältigen Untersuchungen heute kein Grund vor, von der früheren Lehre, daß die aromatischen Harnbestandteile nur aus bakterieller Eiweißzersetzung hervorgehen, zurückzutreten. Da bei unkompliziertem Diabetes bakterielle Eiweißzersetzung nur im Darm vorkommt, dürfen wir jene Harnbestandteile nach wie vor als enterogene bezeichnen. Soweit dies überhaupt zulässig (cf. Band I, 148), dürfen wir uns ihrer als Maß für die Eiweißfäulnis im Darm bedienen.

Die besondere Ernährungsart der Diabetiker, der Eiweißreichtum und die Kohlenhydratarmut ihrer Kost sind Faktoren, die nach bekannten Erfahrungen der Physiologie (cf. Band I, 144 ff) geeignet sind, die aromatischen Harnbestandteile in die Höhe zu treiben. Entsprechende Beobachtungen liegen in der Tat vor [J. H. Otto, v. Noorden, H. Strauß und Philippsohn, Moraczewski (392)]. Im allgemeinen scheint mir aber nach ausgedehnten eigenen Erfahrungen die Ausscheidung der Aetherschwefelsäuren (durch die wir freilich nicht die ganze Summe der austretenden enterogenen aromatischen Fäulnisprodukte erfahren) im Verhältnis zu

den Eigentümlichkeiten der Diabeteskost eher gering zu sein. Dies bezieht sich auch auf die Indikanreaktion des Harns und gilt in gleicher Weise für leichte wie für schwere unkomplizierte Fälle. Auch H. Leo äußert sich in diesem Sinne (393). Moraczewski's (392) zahlreiche Werte sind, von einzelnen Tagen abgesehen, gleichfalls normal (für Indikan und für Aetherschwefelsäure), obwohl er seltsamerweise sie als abnorm hoch bezeichnet.

Bei 15 Diabetikern ohne Komplikationen, sämtlich mit schwerer Glykosurie, fanden wir unter strenger Diät, also unter den die Bildung, Resorption und Ausscheidung am meisten begünstigenden Ernährungsverhältnissen, als Mittelwerte aus 3—4tägigen Perioden:

9 mal	0,1—0,2 g	Aetherschwefelsäure
5 mal	0,2—0,25 g	„
2 mal	0,30—0,35 g	„

Nur in den beiden letzten Fällen kann man von vermehrter Ausscheidung sprechen. Im präkomatösen und komatösen Stadium fanden wir dreimal Werte zwischen 0,18 und 0,24 g pro die, also ebensowenig eine Erhöhung wie H. Strauß und H. Philippsohn (392). Ich schließe noch einen Auszug der Bestimmungen an, die C. A. Herter und Wakeman im Winter 1903/4 auf meinem Laboratorium ausführten.

(s. die Tabelle auf S. 112.)

Hier finden sich in der Tat einige Fälle mit erhöhter Ausscheidung enterogener Zersetzungsprodukte. Derartige Fälle begegnen uns bei allen Krankheiten; ihnen eine spezifische Bedeutung für den Diabetes zuzuschreiben, geht nicht an. Dafür sind die Fälle mit normaler Ausscheidung viel zu häufig.

In den Herter-Wakeman'schen Zahlenreihen finden sich auch Werte für Phenol. Dies ist um so willkommener, als bisher von umfangreicheren Untersuchungen nur die von A. Straßer (394) vorliegen. Er fand ausnahmslos eine bedeutende Vermehrung (bis zu 0,69 g in 24 Stunden); doch zeigte C. Neuberg (395), daß die von ihm benutzte Methode in Gegenwart von Kohlenhydraten (d. h. im zuckerhaltigen Harn) unbrauchbar ist und viel zu hohe Werte liefert.

Nach P. Lipetz (396) ist bei Haferkost die Menge der Bakterien in den Fäzes bedeutend vermehrt (A. Schmidt-Strasburger'sche Methode). Die Tatsache, daß Haferkost dies veranlaßt, ist gewiß interessant, erklärt aber doch nicht, wie Lipetz meint, den Absturz der Glykosurie und der Azetonurie, den man bei der v. Noorden'schen Haferkur (250—300 g Hafer am Tage) öfters antrifft. Denn es kann sich immer nur um einen sehr kleinen Teil des Haferkohlenhydrats handeln, der durch Gärung der Resorption entgeht. Letztere findet vorzugsweise im Dünndarm statt, während die bakterielle Zersetzung sich auf den Dickdarm beschränkt. Wäre es anders, so würden stürmische Dünndarmerscheinungen nicht ausbleiben.

Name	Alter	N g	Zucker g	Azeton g	Oxybuttersäure	NH_3	Flüchtige Fettsäuren ccm 1/10 N.-Lauge	Aromatische Oxysäuren, incl. Hippursäure g	Phenol g	Aethersschwefelsäure	Dauer der Periode in Tagen	Diät
Herr K	60 J.	—	38,5	0,347	—	1,48	185*)	0,410	—	0,213	3	Streng.
		—	32,0	0,494	—	2,11	216	0,371	—	0,221	3	Gemüsetage.
		—	31,9	1,286	—	2,09	247	0,519	—	0,206	3	Streng.
Frau Pl.	40 J.	5,5	104,0	1,61	—	1,12	188	2,113	—	0,235	3	250 g Hafermehl, 100 g Reiseiweiß, 300 g Butter.
Kind R.	5 J.	7,8	7,3	0,15	—	0,49	79,4	0,119	—	0,073	3	Streng + 400 ccm Milch + 30 g Hafer.
		—	3,1	0,65	—	1,11	55,6	0,518	0,320	0,38	8	Streng + 80 g Rahm.
		3,7	6,0	0,14	—	0,74	20,3	0,222	0,316	0,11	3	150 g Hafer + 200 g Butter.
		1,6	3,2	0,0	—	0,40	13,2	0,186	0,170	0,085	3	Dass. + 50 g Reiseiweiß.
		4,7	17,2	0,0	—	0,55	10,4	0,401	0,140	0,103	3	Dass.; 5 Eier statt Reiseiweiß.
		7,8	0	0,75	—	1,01	9,1	—	0,280	0,120	2	Gemüsetage.
Herr W.	30 J.	25,6	322,0	5,71	—	6,4	325	1,30	—	0,408	3	Streng + 150 g Kartoffel + 75 g Brot.
		22,6	247,0	11,11	123,3	7,1	302	2,83	—	0,407	5	150—250 g Hafermehl, Butter, Roborat, dazu 100 bis 150 g Lävulose, 50—100 g Natr. bicarb.
		20,0	254,0	10,70	174,6	6,8	319	1,28	—	0,261	5	750—1500 g Kartoffel, Butter, Roborat, Eier, 50 bis 100 g Lävulose, 40—60 g Natr. bicarb.
		22,1	150,0	8,20	121,3	6,2	232	1,36	0,79	0,273	5	Dasselbe + je 200 g Fleisch täglich.

*) Die Zahl bedeutet die Anzahl ccm 1/10 N.-Lauge, die zur Sättigung der Tagesmengen flüchtiger Säuren nötig waren.

Die Frage nach den Zersetzungsvorgängen im Darm hat deswegen eine größere Bedeutung für den Diabetes, weil nicht nur der Ausbruch des Koma [R. Schmitz (397)], sondern die ganze Krankheit auf deren Mitwirkung und Einfluß zurückgeführt worden ist. De Dominicis und später G. Töpfer (398) berichteten, es sei ihnen gelungen, durch Mazerationsextrakte bezw. Dialysate von Kot diabetischer Menschen bei Tieren Glykosurie zu erzeugen (teils Einverleibung per os, teils subkutan). R. Lépine und H. Leo (399) hatten bei Nachprüfung der Versuche nur Fehlresultate. Die Diskussion über diese Versuche, deren positiver Ausschlag nicht viel mehr als der Ausgangspunkt für weitere Forschungen sein konnte, ist inzwischen wieder verklungen.

Literatur.

Blutzucker.

1. M. Pickardt, Nachweis von Traubenzucker im Blut. Zt. phys. Ch. **17**. 217. 1893. — K. Miura, Kommt im Blut Traubenzucker vor? Zt. Biol. **32**. 279. 1895. — Hanriot, Sur la nature du sucre du sang. C. rend. soc. biol. 14. Mai **1898**.
2. Pavy and Siau, On the nature of the sugar present in normal blood, urine and muscle. Journ. of Phys. **26**. 282. 1901.

2a. Embden, Ueber Zuckerbildung bei künstlicher Durchblutung der glykogenfreien Leber. Hofmeisters Beitr. **6**. 44. 1905.

3. Drechsel, Ueber einen neuen S- und P-haltigen Bestandteil der Leber. Journ. prakt. Ch. **33**. 425. 1886.
4. Baldi, Ueber die Verbreitung des Jekorins im tierischen Organismus. Dubois Arch. **1887**. Suppl. 100. — Jacobsen, Ueber die in Aether löslichen reduzierenden Substanzen des Blutes. Skand. Arch. Phys. **6**. 262. 1895. — V. Henriques, Ueber die reduzierenden Stoffe des Blutes. Zt. phys. Ch. **23**. 244. 1897. — Bing, Ueber das Jekorin. Ctb. Phys. **1898**. 209. — Bing, Untersuchungen über die reduzierenden Substanzen im Blute. Skand. Arch. Phys. **9**. 336. 1899.
5. Kolisch und Stejskal, Ueber den Zuckergehalt des normalen und diabetischen Blutes. Wien. klin. W. **1897**. 1101.
6. Kolisch und Stejskal, Ueber den Zuckergehalt des normalen und diabetischen Blutes. Wien. klin. W. **1898**. 135.

Nierendiabetes.

7. v. Mering, Ueber den experimentellen Diabetes. V. Kongr. inn. Med. **1886**. 185.
8. Die Literatur über derartige Fälle findet sich bei Naunyn, Der Diabetes mellitus. Wien 1898. S. 106 u. 175; und v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. III. Aufl. Berlin. S. 91.
9. Achard et Weil, Imperméabilité rénale et hyperglycémie dans le diabète. Soc. méd. des Hôp. 21. Janv. **1898**.
10. Lépine, Hyperglycémie extraordinaire chez une femme diabétique avec lésions rénales. Rev. de Méd. **1897**. 832 (im Blute 1,06 % Zucker, Urin nicht untersucht).
11. F. Schupfer, Dell' influenza di alcuni stati morb. sull' audamento del diabete. Bull. Akad. Med. Roma. **24**. 1897/98. — Derselbe, L'albuminuria nel diabete ed il diabete renale. Il Policlinico. **1900**. 1 u. 81.
12. P. F. Richter, Zur Frage des Nierendiabetes. D. med. W. **1899**. Nr. 51; und Kritisches und Experimentelles über die Beziehungen zwischen Nieren und

Glykosurie. Zt. klin. M. **41.** 160. 1900. — Ellinger und Seelig, Einfluß von Nierenveränderungen auf den Verlauf des Pankreasdiabetes. Festschrift für M. Jaffé. S. 349. Braunschweig 1901.
13. Jacobj, Ueber künstlichen Nierendiabetes. Experim. Arch. **35.** 213. 1895.
14. Neumann, Glykosurie bei einem Herzfehlerkranken. Experim. Arch. **36.** 72. 1895.
15. Strauß, Zur Lehre von der neurogenen und thyreogenen Glykosurie. D. med. W. **1897.** Nr. 18 u. 20.
16. Richter, Diuretika und Glykosurie. Zt. klin. Med. **35.** 463. 1898.
17. Richter, l. c. (Anm. 12). — Kossa, Ueber Chromsäurediabetes. Pflügers Arch. **88.** 627. 1902. — U. Rose, Der Blutzuckergehalt des Kaninchenharns. Exper. Arch. **50.** 15. 1903. — Schilling, Prüfung der Nierenfunktion nach Nephrektomie. Experim. Arch. **52.** 140. 1904.
18. Naunyn, l. c. (Anm. 8). S. 107.
19. Klemperer, Ueber regulatorische Glykosurie und renalen Diabetes. Berl. Verein inn. Med. 18. Mai **1896.** — Kolisch und Buber, Zur Kasuistik des Diabetes decipiens. Wien. klin. W. **1897.** 553. — Lüthje, Beitr. zur Frage des renalen Diabetes. M. med. W. **1901.** Nr. 38.
20. Lépine, Nécessité d'admettre l'intervention d'un élément rénale dans le Diabète sucré. Congr. franç. de Méd. int. 14. Août **1895,** und Rev. de Méd. **1896.** 594.
21. Ueber „Nierendiabetes“ außer den zitierten Arbeiten: W. Marcuse, Gibt es einen klinischen renalen Diabetes? Allg. Med. Zentr.-Ztg. **1896.** Nr. 49. — Lépine, Réc. trav. sur la pathogénie des Diabètes. Rev. de Méd. **1896.** 594. — S. Lang, Ueber Glykosurie als Initialsymptom einer Schrumpfniere. Medizin. Woche. **1902.** 17. Nov. — Lépine, Sur la question du diabète rénale. B. klin. W. **1905.** Ewald-Festschr. S. 20.

Diabetische Hyperglykämie.

22. Cl. Bernard, Vorlesungen über den Diabetes. Berlin **1878.** 75.
23. Pavy, The Physiology of the Carbohydrates. London 1894. (Zusammenfassende Darstellung von Pavys älteren und neuen Untersuchungen.) — J. Seegen, Die Zuckerbildung im Tierkörper. Berlin 1890. II. Aufl. 1900. — Derselbe, Der Diabetes mellitus. Berlin 1893. III. Aufl. — Derselbe, Studien über Stoffwechsel. Berlin 1887. (Sammlung der früheren Aufsätze.) — Naunyn, l. c. (Anm. 8). S. 150.
24. Frerichs, Ueber den Diabetes. Berlin 1884. S. 270.
25. v. Mering und Minkowski, Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. Exper. Arch. **26.** 371. 1890. — Minkowski, Weitere Mitteilungen über Diabetes mell. nach Pankreasexstirpation. B. klin. W. **1892.** Nr. 5.
26. Lépine, Sur l'hyperglycémie et la glycosurie comparées, conséc. à l'ablation du pancréas. Sem. méd. **1895.** 434.
27. Pavy, l. c. (Anm. 23). S. 193.
28. Seegen, Die Zuckerbildung im Tierkörper. II. Aufl. S. 269. 1900.
29. Lépine, Rélations entre la glycémie et la glycosurie. Soc. de biol. 1. Déc. **1900.**
30. Schlesinger, Ueber einige ursächliche Bedingungen für das Zustandekommen der alimentären Glykosurie. Wien. klin. W. **1902.** Nr. 30.

Hepatogene Hyperglykämie.

31. E. Pflüger, Glykogen. Pflügers Arch. **96.** 303 ff. 1903.
32. Bock u. F. A. Hoffmann, Experimentalstudien über Diabetes. Berlin 1874. — Butte, Action du nerf pneumogastrique sur la fonction glycogénique du foie. C. rend. Biol. 17. Févr. 1894. — Levene, Die zuckerbildende Funktion

des N. vagus. Ctb. Phys. 8. 337. 1894. — Cavazzani, Sur la fonction glycogénique du foie. Arch. it. Biol. **21**. 447. 1894.

33. Luchsinger, Experimentelle Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Glykogens. In.-Diss. Zürich 1875.

34. Literatur über diese Formen der experimentellen Glykosurie bei Frerichs, l. c. (Anm. 24); Naunyn (Anm. 8); Pflüger (Anm. 31).

35. Straub, Ueber die Bedingungen des Auftretens der Glykosurie nach Kohlenoxydvergiftung. Exper. Arch. **38**. 139. 1896. — Rosenstein, Einfluß der Nahrung auf die Zuckerausscheidung beim Kohlenoxyd-Diabetes. Inaug.-Diss. Berlin 1897. — Seelig, Ueber Aetherglykosurie. Exper. Arch. **52**. 481. 1905.

36. Frerichs, l. c. (Anm. 24). — Naunyn, v. Noorden (Anm. 8). — Pflüger (Anm. 50a). S. 399ff.

37. v. Noorden, l. c. (Anm. 8). S. 20. — Diabetes mellitus, its patholog. chemistry and treatment. p. 148. New York 1905.

37a. v. Noorden, Lit. Nr. 8. S. 20.

38. C. Eckhard, Beitr. z. Anat. u. Phys. **8**. 77. 1879.

38a. Pflüger, l. c. (Anm. 31). S. 891 ff.

39. J. A. Hoffmann, Zur Pathologie und Therapie des Diabetes. V. Kongr. inn. Med. S. 159. 1896.

Alimentäre Zuckerausscheidung.

40. Hofmeister, Ueber die Assimilationsgrenze der Zuckerarten. Exper. Arch. **25**. 240. 1889.

41. H. Strauß, cf. die Dissert. seines Schülers H. Sachs, Ueber das Verhalten der Lävulose im Stoffwechsel. Leipzig 1900.

41a. Wille, Die alimentäre Glykosurie und ihre Beziehungen zu Pankreasaffektionen. D. Arch. klin. M. **63**. 546. 1899.

42. Lorand, Les rapports du pancréas avec la thyréoide. C. rend. Biol. 1904. 25. Mars. — Die Entstehung der Zuckerkrankheit und ihre Beziehungen zu den Veränderungen der Blutgefäßdrüsen. Berlin 1903.

43. Klippel et Lefas, Le pancréas dans les cirrhoses rein du foie. Rev. de méd. **1903**. — Steinhaus, Ueber das Pankreas bei Leberzirrhose. D. Arch. Med. **74**. 537. 1902.

44. Bleichröder, Ueber Leberzirrhose und Blutkrankheiten. Virchows Arch. **177**. 435. **1904**.

45. G. Hoppe-Seyler, Ueber Veränderungen des Pankreas bei Arteriosklerose. XXI. Kongr. inn. Med. 130. **1904**; und D. Arch. klin. M. **81**. 119. 1904. — Herxheimer, Ueber Pankreaszirrhose bei Diabetes. Virch. Arch. **183**. 228. 1906.

46. H. Poll, Ueber alimentäre Glykosurie bei fieberhaften Infektionskrankheiten. Arb. aus dem städt. Krankenhause Frankfurt a. M. Festschr. **1896**. 59. (vorläufig in Fortschr. Med. **1896**. 501).

47. J. Strauß, Untersuchungen über alimentäre „spontane“ und diabetische Glykosurien. Zt. klin. M. **39**. 202. 1900.

Glykogen in den Organen.

48. Frerichs. l. c. (Anm. 24). — Külz, Zur Kenntnis des menschlichen Leberglykogens. Pflügers Arch. **13**. 267. 1876. — v. Mering, Zur Glykogenbildung in der Leber. Ebenda. **14**. 284. 1877. — Sandmeyer, Untersuchungen und Demonstrationen. X. Kongr. inn. Med. **1891**. 341.

49. Naunyn, l. c. (Anm. 8). S. 157.

50. Frerichs, l. c. (Anm. 24). S. 272.

50a. Pflüger, Das Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankheit. S. 496. Bonn 1905.
51. Hédon, Sur la pathogénie du diabète consec. à l'exstirp. du pancréas. Arch. de Phys. **1892**. — Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus. Leipzig 1893. S. 77. — Sandmeyer, Ueber die Folgen der partiellen Pankreasexstirpation beim Hunde. Zt. Biol. **31**. 12. 1894. — Kausch, Ueber den Diabetes mellitus der Vögel nach Pankreasexstirpation. Exper. Arch. **37**. 274. 1896. — Embden und Almagia, Ueber die Zuckerausscheidung pankreasloser Hunde nach Alanindarreichung. Hofmeisters Beitr. **7**. 298. 1905.
52. Pflüger, Glykogen. Pflügers Arch. **96**. 366. 1903.
53. De Domenicis, Noch einmal über Diabetes pankreatic. M. med. W. **1891**. Nr. 41/42. — Vergl. die Anmerkung bei Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Leipzig 1893. S. 77.
54. Ehrlich u. Frerichs, Ueber das Vorkommen von Glykogen im diabetischen und normalen Organismus. Zt. klin. M. **6**. 33. 1883. — Straus, Contrib. à l'étude des lésions histol. du rein dans le diabète sucré. Arch. de Physiol. **6**. 322. 1885, und **10**. 76. 1887. — Ebstein, Ueber Drüsenepithelnekrose beim Diabetes mellitus. Arch. klin. M. **28**. 143. 1881; und Weiteres über Diabetes mellitus. Ibid. **30**. 1. 1882. — Ferrari, Nouv. recherches sur les altérations des organes dans le diabète sucré. Arch. it. de Biol. **4**. 145. 1883. — Marthen, Ueber die Gieson'sche Färbung bei Diabetesnieren. Virchows Arch. **138**. 556. 1894.
55. Kühne, Ueber das Vorkommen zuckerbildender Substanzen in pathologischen Neubildungen. Virchows Arch. **32**. 536. 1865. — Ehrlich, Lit. Nr. 54. S. 40.
56. Gabritschewsky, Mikroskopische Untersuchungen über Glykogenreaktion im Blute. Experim. Arch. **28**. 272. 1891. — Minkowski, l. c. (Anm. 53). S. 100. — Hirschberg, Untersuchungen über die Jodreaktion des Blutes. Zt. klin. M. **54**. 223. 1904.
57. Leube, Ueber Glykogen im Harn des Diabetikers. Virch. Arch. **113**. 391. 1888.
58. v. Noorden, l. c. (Anm. 8). S. 85.

Mangelhafter Zuckerverbrauch.

59. Lépine et Barral, De la glycolyse du sang circulant dans les tissus vivants. C. rend. méd. 20. VII. **1891**.
60. Chauveau et Kaufmann, Sur la pathogénie du diabète. C. rend. biol. **45**. 17. 1893.
61. Seegen, Die Zuckerbildung im Tierkörper. Berlin 1890. (Hier Seegens frühere Arbeiten zitiert.)
62. Naunyn, l. c. (Anm. 8). S. 415 ff.
62a. v. Noorden, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. S. 10. Berlin 1895. — Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. S. 85. Berlin 1893.
63. Külz, Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes. S. 130 ff. Marburg 1874.
64. Bunge, Physiol. Chemie. S. 377. Leipzig 1889. II. Aufl.
65. Minkowski, l. c. (Anm. 51). S. 80 ff.
66. C. v. Voit, Ueber die Glykogenbildung nach Aufnahme verschiedener Zuckerarten. Zt. Biol. **28**. 258. 1892.
67. Lüthje, Zur Frage der Zuckerbildung im tierischen Organismus. M. med. W. **1902**. Nr. 39. — Die Zuckerbildung aus Glyzerin. D. Arch. klin. M. **80**. 98. 1904.
67a. v. Noorden, Lit. Nr. 68. S. 85 (1893).

68. v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. S. 399. Berlin 1893. — Ausführlicher in v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. III. Aufl. S. 54 ff. Berlin 1901.
69. v. Leube, Ueber Stoffwechselstörungen und ihre Bekämpfung. S. 19. Würzburg 1896. — Krehl, Pathologische Physiologie. III. Aufl. S. 423. Leipzig 1904. — Pflüger, Lit. Nr. 50a. S. 447.

Ueberproduktion von Zucker.

70. Naunyn, l. c. (Anm. 8). S. 426.
80. G. Rosenfeld, Ueber Fettbildung aus Kohlenhydraten. 76. Vers. deutscher Naturf. (Abt. inn. Med. V. Sitzung). **1904**.
81. Külz, Beitr. zur Pathologie und Therapie des Diabetes. **2**. 181. 1875. — Cremer, Entsteht aus Glyzerin und Fett im Körper Traubenzucker? M. med. W. **1902**. 944. — Lüthje, l. c. (Anm. 67).
82. Lüthje, l. c. (Anm. 67). 1902. — Mohr, Ueber die Zuckerbildung im Diabetes mellitus. Zt. klin. M. **52**. 337. 1904 (über Lecithin cf. S. 353).

Zucker aus Eiweiß.

83. Naunyn, Beitr. zur Lehre vom Diabetes mellitus. Exper. Arch. **3**. 93. 1875. — v. Mering, Zur Glykogenbildung in der Leber. Pflügers Arch. **14**. 281. 1876. — Külz, Beitr. zur Kenntnis des Glykogens. Marburger Festschrift für Carl Ludwig. S. 69. 1890.
84. Cremer, Physiologie des Glykogens. Ergebn. d. Phys. **1**. 803. 1902. (Biochemie.)
85. Pflüger, Bedeutung der neuesten Arbeiten über den Pankreasdiabetes. Pflügers Arch. **106**. 168. 1904.
85a. Lüthje, Zur Frage der Zuckerbildung aus Eiweiß. Pflügers Arch. **106**. 160. 1904. — Pflüger, Lit. Nr. 50a. S. 303 ff.
86. Pflüger, l. c. (Anm. 31). S. 279 ff.
87. A. Kossel u. A. Neumann, Beitr. zur Physiologie der Kohlenhydrate. Dubois Arch. **1894**. 536. — Pavy, The Physiol. of the Carbohydrates. London 1894. — Müller u. Seemann, Die Abspaltung von Zucker aus Eiweiß. D. med. W. **1899**. 209. — Krawkow, Ueber die Kohlenhydratgruppe im Eiweißmolekül. Pflügers Arch. **65**. 281. 1896. — Blumenthal, Ueber den Stand der Frage der Zuckerbildung aus Eiweißkörpern. D. med. W. **1899**. Nr. 49 u. 50; Ueber Kohlenhydrate in den Eiweißverbindungen. Zt. klin. M. **34**. 166. 1898. — Langstein, Die Kohlenhydratgruppe des kristallisierten Ovalbumins. Zt. phys. Chem. **31**. 49. 1900; Die Kohlenhydrate der Eiweißkörper des Blutserums. M. med. W. **1902**. Nr. 45.
88. Langstein, Die Kohlenhydratbildung aus Eiweiß. Ergebn. d. Physiol. (Biochemie). **1**. 63. 1902, und **3**. 453. 1904.
89. Lüthje, Stoffwechselversuch an einem Diabetiker. Zt. klin. M. **39**. 397. 1900. — Falta, Einige Fragen betr. den Eiweißstoffwechsel bei Diabetes mellitus. XXI. Kongr. inn. Med. **1904**. 496. — Therman, Zur Frage von der Zuckerausscheidung im Diab. mell. Skand. Arch. Phys. **17**. 1. 1905. — v. Noorden, Bemerkungen zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus. Deutsche Aerzte-Ztg. **1902**. Nr. 22. — Mohr, l. c. (Anm. 82).
90. Cohn, Zur Frage der Zuckerbildung aus Eiweiß. Zt. phys. Chem. **28**. 211. 1899. — F. Müller, Beitr. zur Kenntnis des Mucins. Zt. Biol. **42**. 468. 1901.
91. Cohn, l. c. (Anm. 90). — Simon, Zur Physiologie der Glykogenbildung. Zt. phys. Ch. **35**. 315. 1902. — Halsey, Ueber Phloridzin-Diabetes bei Hunden. Naturw. Ges. Marburg. 17. Mai 1899. — F. Kraus, Ueber Zuckerbildung aus Eiweiß. B. klin. W. **1904**. S. 7.

92. Mohr, l. c. (Anm. 82). S. 350. — Neuberg u. Langstein, Ein Fall von Desamidierung im Tierkörper. Engelmanns Arch. **1903**. 514. — Kraus, l. c. (Anm. 91). — Embden u. Salomon, Ueber Alaninfütterungsversuche am pankreaslosen Hunde. Hofmeisters Arch. **5**. 507. 1904, und **6**. 63. 1904. — R. Hirsch, Ueber das Verhalten der Monaminosäuren im hungernden Organismus. Zt. exp. Path. u. Ther. **1**. 141. 1905.

93. Nebelthau, Experimenteller Beitrag zur Lehre von der Zuckerbildung. M. med. W. **1902**. 917.

93a. Mohr, Ueber die Zuckerbildung aus Eiweiß. Zt. f. exper. Path. u. Ther. **2**. 467. 1906.

94. Pflüger, Beitr. zur Frage nach dem Ursprung des im Pankreasdiabetes ausgeschiedenen Zuckers. Pflügers Arch. **108**. 115. 1905.

95. Lüthje, Stoffwechselversuch an einem Diabetiker. Zt. klin. M. **39**. 397. 1900. — Kasuistisches zur Klinik und zum Stoffwechsel des Diabetes. Ebenda. **43**. 225. 1901. — Stradomsky, Ueber den Einfluß einiger Eiweißkörper auf die Zuckerausscheidung. Zt. diät. Ther. **4**. 282. 1902. — Schumann-Leclerq, Ueber den Einfluß des Pflanzeneiweißes auf die Zuckerausscheidung. Wien. med. W. **1903**. 850. — Falta, Ueber einige Fragen des Eiweißstoffwechsels. Verh. d. Naturf.-Ges. in Basel. 18. Febr. 1903, und l. c. (Anm. 89). — Mohr, l. c. (Anm. 82). — Therman (Anm. 89).

96. Kraus, Phloridzindiabetes und chemische Eigenart. D. med. W. **1903**. 221.

97. Abderhalden, Bergell u. Dörpinghaus, Verhalten des Körpereiweißes im Hunger. Zt. phys. Ch. **41**. 153. 1904.

97a. Pflüger, Das Fett wird als Quelle des Zuckers sichergestellt etc. Pflügers Arch. **108**. 473. 1905.

97b. Pflüger, Lit. Nr. 50a. S. 497.

98. Magnus-Levy, Ueber Zuckerbildung aus Eiweiß und das Verhalten des resp. Quotienten im Diabetes. Berl. phys. Ges. 1. März **1904**.

99. Landergren, Untersuchungen über die Eiweißzersetzung des Menschen. Skand. Arch. Phys. **14**. 112. 1903.

100. v. Mering, Ueber Diabetes mellitus. Zt. klin. M. **16**. 431. 1889.

101. Lüthje, Ist die Zerstörung des Zuckers nach Pankreasexstirpation vollständig aufgehoben? M. med. W. **1902**. Nr. 36.

101a. Pflüger, Lit. Nr. 94. — Prof. O. Minkowski's Abwehr etc. Pflügers Arch. **110**. 1. 1905. — O. Minkowski's neueste Verteidigung etc. Ibidem. **111**. 61. 1906. — Minkowski, Ueber die Zuckerbildung im Organismus beim Pankreasdiabetes. Ibid. **111**. 13. 1906.

102. Lusk, Reilly, Nollan, Phloridzindiabetes in dogs. Amer. Journ. Phys. **1**. 395. 1898. — Lusk, Ueber Phloridzindiabetes. Zt. Biol. **42**. 31. 1901. — P. G. Stiles and Gr. Lusk, On the action of Phloridzin. Amer. Journ. Phys. **10**. 1. Sept. 1903. — Kumagawa u. Hayashi, Zur Frage der Zuckerbildung aus Fett. Dubois Arch. **1898**. 431. — Halsey, Ueber Phloridzindiabetes bei Hunden. Naturw. Ges. Marburg 1899. Nr. 5. — Hartogh u. Schumm, Zur Frage der Zuckerbildung aus Fett. Exper. Arch. **45**. 11. 1900. — Rumpf, Nachtrag zur Arbeit von Hartogh u. Schumm. Pflügers Arch. **97**. 98. 1903.

Zucker aus Fett.

102a. Rumpf, Eiweißumsatz und Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus. B. klin. W. **1899**. 185. — Rosenqvist, Zur Frage der Zuckerbildung aus Fett. B. klin. W. **1899**. 612. — Mohr, Zur Frage der Zuckerbildung aus Fett. B. klin. W. **1901**. 919. — Hesse, Ueber Eiweißumsatz und Zucker-

ausscheidung des schweren Diabetikers. Zt. klin. M. **45**. 237. 1902. Virchows Arch. **4**. 109. 1852.

102b. M. Traube, Ueber die Verdauung des Fettes bei Diab. mell. Virchows Arch. **4**. 148. 1851. — Bouchardat, De la Glycosurie ou Diabète sucré. 2 Ed. Paris 1883. — Cantani, Diabetes mellitus. Deutsch von S. Hahn. Berlin 1880. — Ebstein, Ueber die Lebensweise der Zuckerkranken. Wiesbaden 1892.

102c. Weintraud, Ueber den Stoffwechsel im Diabetes mellitus. Biblioth. Med Abt. DI, Heft 1. 1893. — F. Hirschfeld, Die Zuckerkrankheit. Leipzig 1902. — H. Lüthje, Stoffwechselversuch an einem Diabetiker. Zt. klin. M. **39**. 397. 1900. — Schwarz, Untersuchungen über Diabetes. D. Arch. Med. **76**. 233. 1903. — Hübner, Hat Fett einen Einfluß auf die Zuckerausscheidung beim Diabetes mellitus? Zt. diät. Ther. **7**. 662. 1904.

102d. L. v. Lengyel, Die Eiweißentziehung als diätet. Heilmittel bei Diabetes mellitus. Ung. med. Presse. **1898**. Nr. 41. — L. Mohr u. A. Loeb, Zur Frage der diabet. Acidosis. Ctb. Stoffw. **1902**. 193.

103. O. Loewi, Zur Frage nach der Bildung von Zucker aus Fett. Exp. Arch. **47**. 68. 1902. — Schmid, Ueber den Einfluß der Fettsäuredarreichung auf die Größe der Zuckerausscheidung im Phloridzindiabetes. Exper. Arch. **53**. 429. 1905.

104. Pflüger, Ueber die im tierischen Körper sich vollziehende Bildung von Zucker aus Eiweiß und Fett. Pflügers Arch. **103**. 1. 1904. — Lit. Nr. 50a. S. 328 ff.

104a. Embden, Salomon, Schmidt, Ueber Azetonbildung in der Leber. Hofmeisters Beitr. **8**. Heft 3/4. 1906. (Die Arbeit von Embden und Marx wird in der gleichen Zeitschrift erscheinen.)

105. Th. Rumpf, Unters. über Diabetes mellitus. Zt. klin. M. **45**. 260. 1902. — Rosenqvist, Mohr, Hesse (Anm. 102a).

106. Gr. Lusk, Ueber Phloridzin-Diabetes. Zt. Biol. **43**. 32. 1903. — Fr. Müller, l. c. (Anm. 90). — H. Lüthje (Anm. 102c). — O. Loewi (Anm. 103). — Kumagawa u. Hayashi ((Anm. 102). — Hesse (Anm. 102a). — Landergren (Anm. 99). — Langstein (Anm. 88).

107. Mohr, l. c. (Anm. 102a). — G. Ascoli, Sulla glucosuria diabetica e la glucopoiesi da grassi. Maly Tch. **31**. 844. 1901.

107a. Pflüger, Lit. Nr. 50a. S. 358.

108. Umber, Das Verhalten von Zucker- und N-Ausscheidung beim Eiweißzerfall im Diabetes. Ther. Gegenw. **1901**. Oktoberheft.

109. M. Rubner, Gesetze des Energieverbrauchs. 385. Leipzig 1902.

110. Seegen, Die Zuckerbildung im Tierkörper. Berlin 1890. 152. — J. Weiß, Ueber die Bildung von Zucker aus Fett im Tierkörper. Zt. phys. Ch. **24**. 542. 1898. — G. Bunge, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Leipzig 1901.

111. Zuntz u. Cavazzani, Ueber die Zuckerbildung in der Leber. Engelmanns Arch. **1898**. 539. — Mortuori, Sulla transformaz. dei grassi in zuchero nel fegato. Maly Tch. **30**. 450. 1900. — Jacoby, Ueber die Oxyd.-Fermente in der Leber. Virchows Arch. **157**. 235. 1899. — E. Abderhalden u. P. Rona, Bildung von Zucker aus Fett. Zt. phys. Ch. **41**. 303. 1904.

112. Cremer, Phys. des Glykogens. Ergeb. Phys. I. 1. 895. 1902.

113. A. R. Mandel and Gr. Lusk, Respirations Experiments in Phloridzin. Americ. Journ. Phys. **10**. 47. 1903.

114. Bouchard et Degrez, Sur la transformation de la graisse en glycogène. Journ. Phys. **2**. 237. 1900.

114a. v. Noorden, Modern Problems of Metabolism. Journ. of Americ. Med. **1905**. 28. Okt. — v. Noorden u. Embden, Einige Probleme des intermediären Kohlenhydrat-Stoffwechsels. Ctb. f. d. ges. Phys. u. Path. des Stoffw. **1**. 1. 1906.

Der Pankreasdiabetes.

114b. Embden und Salomon, Fütterungsversuche am pankreaslosen Hunde. Hofmeister's Beitr. **6.** 63. 1905.

115. de Dominicis, Studii sperim. intorno agli effetti delle estirpazione del pancreas. Giorn. intern. delle scienze med. **1889.** 801.

116. von Mering u. Minkowski, Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. Ctb. klin. Med. **1889.** 393, und Exp. Arch. **26.** 371. 1889.

117. Minkowski, Diabetes mellitus nach Pankreasaffektion. B. klin. W. **1890.** Nr. 8. — Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Leipzig 1893. — Störung der Pankreasfunktion als Krankheitsursache. Ergebn. Path. **1.** 69. 1896.

118. Lépine, Die Beziehungen des Diabetes zu Pankreas-Erkrankungen. Wien. med. Presse. **1892.** Nr. 27—32. — Genèse des différentes formes de diabète sucré. Sem. méd. **1897.** 277. — Bases physiol. de l'étude pathog. du diabète. Rev. méd. **1900.** p. 595, 683, 760, 903. — Eine wertvolle Zusammenstellung der Literatur findet sich bei E. Sauerbeck, Die Langerhansschen Inseln des Pankreas und ihre Beziehungen zum Diabetes mellitus. Ergebn. Path. **8.** 2. Abt. 538. 1904.

118a. P. Schultz u. G. Zülzer, Zur Frage der Totalexstirpation des Pankreas beim Hunde. Ctb. Physiol. **19.** Nr. 1. 1905. — Pflüger, Minkowski, Lit. Nr. 94 u. 101a. — Pflüger, Ob die Totalexstirpation des Pankreas mit Notwendigkeit Diabetes bedingt. Pflügers Arch. **106.** 181. 1905.

118b. v. Noorden, Modern Problems of Metabolism. Journ. of Americ. Med. 28. Okt. 1905.

119. Kausch, Ueber den Diabetes mellitus der Vögel. Exp. Arch. **37.** 274. 1896 u. **39.** 219. 1897.

120. Markuse, Ueber die Bedeutung der Leber für das Zustandekommen des Pankreasdiabetes. Zt. klin. Med. **26.** 225. 1894.

121. Sandmeyer, Ueber die Folgen der partiellen Pankreasexstirpation beim Hund. Zt. Biol. **31.** 12. 1894.

122. Minkowski, l. c. (Anm. 117). — Thiroloix, Rôle de l'alimentation dans le diabète pancréatique expérimental. R. C. Soc. Biol. 14. Avril **1894.** — Hédon. Sur la pathogénie de diabète conséc. à l'exstirp. du pancréas. Archs. Phys. **1892.** 245. — Lüthje, l. c. (Anm. 101).

123. Minkowski, l. c. (Anm. 117). **1896.** — Hédon, Greffe souscutanée du pancréas. Archs. Phys. **1892.** 617. — Thiroloix, Note sur la physiol. du pancréas. De la dissociation expér. des sécretions ext. et int. de la glande. Archs. Phys. **1892.** 716.

124. Lorand, cf. Anm. 42 u. 145.

125. Literatur bei Naunyn, l. c. (Anm. 8). S. 77.

126. Chvostek, Ueber alimentäre Glykosurie bei Morbus Basedowii. Wien. klin. W. **1892.** Nr. 17, 18, 22.

127. Zülzer, Alimentäre Glykosurie in Krankheiten. von Noordens Beiträge etc. **2.** 46. 1894. Berlin. — Strauß, Neurogene und thyreogene Glykosurie. D. med. W. **1897.** Nr. 18 u. 20. — Naunyn, l. c. (Anm. 8). S. 78.

128. Ewald, Schilddrüsentherapie bei Myxoedem. B. klin. W. **1895.** Nr. 2/3. — von Noorden, Zur Theorie und Praxis der Schilddrüsentherapie. Zt. f. prakt. Aerzte. **1896.** 1.

129. Lépine, Sur la présence norm. dans la chyle d'un ferment destructeur du sucre. C. R. Ac. méd. **110.** 742. 1890. — Sur le pouvoir glycolytique du sang et du chyle. Ibid. 23 juin **1890.** — Sur la glycolyse dans le sang normal et dans le

diabétique. Ibid. **1893**. 17 juillet. — Zusammenfassende Darstellungen: Die Beziehungen des Diabetes zu Pankreaserkrankungen. Wien. med. Presse. **1892**. No. 27—32. — De la glycolyse dans ces rapports avec le diabète sucré. Sem. Méd. **1903**. 2 déc.

130. Arthus, Sur le ferment glycolytique. C. R. Soc. Biol. **1891**. p. 65. — Glycolyse dans le sang. Archs. Phys. **1891**. 425. **1892**. 387. — Colenbrander, Over het verdwijnen van suiker uit het bloed. Nederl. Tijd. v. Geneeskunde. 10. Sept. **1892**. — Minkowski, Weitere Mitteilungen über den Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. B. klin. W. **1892**. 90. — Seegen, Die Zuckerumsätze im Blute. Wien. klin. W. **1892**. Nr. 14/15. — F. Kraus, Ueber die Zuckerumsetzung im menschlichen Blute ausserhalb des Gefässsystems. Zt. klin. **M**. **21**. 315. 1892. — Umber, Zur Lehre von der Glykolyse. Ebenda. **39**. 13. 1900. — Pavy and Siau, An experim. inquiry upon glycolysis in drawn blood. Journ. of phys. **27**. 451. 1902. — Bendix u. Bickel, Experimentelle kritische Beiträge zur Lehre von der Glykolyse. Zt. klin. M. **48**. 79. 1903.

131. Schmiedeberg, Exper. Arch. **14**. 1881. — Jaquet, Ueber die Bedingungen der Oxydationsvorgänge in den Geweben. Exp. Arch. **29**. 386. 1892. — Salkowski, Ueber das Oxydationsferment der Gewebe. Ctb. med. Wiss. **1894**. Nr. 52. — Spitzer, Die zuckerzerstörende Kraft des Blutes und der Gewebe. B. klin. W. **1894**. 949 und (ausführlicher) Pflügers Arch. **60**. 303. 1895. — Zusammenfassendes Referat in Fortsch. Med. **16**. 451. 1898.

132. Jacobi, Ueber die Oxydationsfermente der Leber. Virchow's Arch. **157**. 235. 1899. — Blumenthal, Ueber das glykolytische Ferment. D. med. W. **1903**. 961.

133. Stocklasa, Zur Kenntnis der aus der Zelle isolierten gärungserregenden Enzyme. Ctb. Phys. 1903. Nr. 17. (Hier die früheren Arbeiten des gleichen Autors zitiert.) — J. Stocklasa, Die glykolytischen Enzyme im tierischen Gewebe. D. med. W. **1904**. 198. — Simacek, Beitrag zu Cohnheims „Kohlehydratverbrennung in den Muskeln etc.“. Ibid. S. 477. — N. Sieber, Einwirkung der Oxydationsenzyme auf Kohlehydrate. Zt. phys. Ch. **39**. 484. 1903. — J. Feinschmidt, Ueber das zuckerzerstörende Ferment in den Organen. Hofm. Beitr. **4**. 511. 1904. (Hier findet sich eine ausführliche Zusammenstellung der Literatur über glykolytische Fermente.) — A. Braunstein, Beitr. zur Frage der Glykolyse. Zt. klin. M. **51**. 359. 1904.

134. Cohnheim, Die Kohlenhydratverbrennung in den Muskeln und ihre Beeinflussung durch das Pankreas. Zt. phys. Ch. **39**. 336. 1903.

135. Hirsch, Beitr. zur Lehre von der Glykolyse. In.-Dissert. Straßburg 1903 und Hofm. Beitr. **4**. 535. 1904.

136. Arnheim und Rosenbaum, Beitr. zur Frage der Zuckerzerstörung. Zt. phys. Ch. **40**. 220. 1903. — Sehrt, Zur Frage der hepatogenen Lävulosurie. Zt. klin. M. **56**. 509. 1905.

137. Claus und Embden, Pankreas und Glykolyse. Hofm. Beitr. **6**. 214. 1905; II. Mitteilung Ibid. S. 343.

138. G. Hoppe-Seyler, Beitr. zur Kenntnis der Beziehungen der Erkrankung des Pankreas und der Gefäße zum Diabetes mellitus. D. Arch. kl. Med. **52**. 171. 1894; Ueber chronische Veränderungen des Pankreas bei Arteriosklerose und ihre Beziehungen zum Diabetes mellitus. Ib. **81**. 119. 1904.

139. Dieckhoff, Beitr. zur pathologischen Anatomie des Pankreas. Festschrift f. Th. Thierfelder. Leipzig 1894. — Hansemann, Die Beziehungen des Pankreas zum Diabetes. Zt. klin. M. **26**. 191. 1894. — Sauerbeck, l. c. (Anm. 118.)

139a. Opie, On the relation of chronic interst. pancreatitis to the islands of Langer-

hans and to Diabetes mellitus. Journ. of exper. Med. V. 398 u. 527. 1901. — Ssobolew, Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Sekretion der Bauchspeicheldrüse. Virchows Arch. **168**. 91. 1902.

140. Herxheimer, Zur Frage des Verhaltens der Langerhans'schen Inseln bei Diabetes mellitus. Festschr. f. J. Orth. 1903. -- Ueber Pankreaszirrhose. Virchow's Arch. **183**. 228. 1906. — Karakascheff, Ueber das Verhalten der Langerhans'schen Inseln. D. Arch. kl. M. **82**. 60. 1904. — Reitmann, Beiträge zur Pathologie der menschlichen Bauchspeicheldrüse. Zt. f. Heilk. **26**. 1. 1905. — Gutmann, Beitr. z. Histologie des Pankreas. Virchow's Arch. **177**. Suppl. 1904.

Nebennieren-Diabetes.

141. Blum, Ueber Nebennierendiabetes. D. Arch. kl. M. **71**. 146. 1901: Weitere Mitteilungen zur Lehre von dem Nebennierendiabetes. Pflügers Arch. **90**. 617. 1902.

142. Herter and Richards, Note on Glycosuria following exp. inj. of adrenalin. Med. News. **1902**. 1. Febr. — Herter und Wakeman, Ueber Adrenalin-Glykosurien und verwandte experimentelle Glykosurien. Virchows Arch. 169. 479. 1902; — On Adrenalin Glycosuria and certain relations between the adrenal glands and carbohydrate metabolism. Amer. Journ. Med. Sc. **1903**. January. — Vosbourgh and Richards, Study on the sugar content etc. after administration of adrenalin. Amer. J. of Phys. **9**. March. 1903. — Aronsohn, Die Zuckerausscheidung nach Adrenalin-Injektionen und ihre Beeinflussung durch künstlich erzeugtes Fieber. Virchows Arch. **174**. 383. 1903. — Noel-Paton, Scott. Med. and Surg. Journ. **1904**. Dec.

142a. Underhill, Certain aspects of experimental glycosuria. Journ. of biol. chem. **1**. Okt. 1905. — Araki, Ueber die Bildung von Milchsäure und Glykose bei O_2-Mangel. Zt. phys. Ch. **15**. 335 u. 546. 1891; **16**. 453. 1892.

142b. Aronsohn, Lit. Anm. 142. — Ellinger u. Seelig, Der Einfluß von Fieber, Infektion und Nierenschädigungen auf die Suprarenin-Glykosurie. M. med. W. **1905**. Nr. 11. — Conf. auch Polemik zwischen P. F. Richter, M. med. W. **1905**. 656, und Ellinger-Seelig, Ebenda. S. 680.

143. Zülzer, Zur Frage des Nebennierendiabetes. B. kl. W. **1901**. Nr. 48. — Metzger, Zur Lehre vom Nebennierendiabetes. M. med. W. **1902**. Nr. 12.

Akromegalie-Diabetes.

144. Loeb, Ein Erklärungsversuch der verschiedenen Temperaturverhältnisse bei der tuberkulösen Basilarmeningitis. D. Arch. f. klin. Med. **34**. 449. 1884.

145. Hansemann, Ueber Akromegalie. B. klin. W. **1897**. Nr. 20. — Strümpell, Akromegalie und Diabetes. D. Zt. f. Nervenheilk. **11**. — Naunyn, l. c. (Anm. 8). S. 80. — Loeb, Beitr. zur Lehre vom Diabetes mellitus. Ctb. inn. Med. **1898**. Nr. 35. — Schlesinger, Ueber die Beziehungen der Akromegalie zum Diabetes. Wien. klin. Rundsch. 1900. Nr. 15. — Sternberg, Akromegalie in Nothnagels Handb. d. sp. Path. u. Ther. — Lorand, Die Entstehung der Zuckerkrankheit und ihre Beziehungen zu den Veränderungen der Blutgefäßdrüsen. Berlin 1903. — L'origine du Diabète. S. R. d. Sc. méd. Bruxelles. **1903**. 2. Mars. — Achard et Loeper, Gigantisme et Diabète. Gaz. hebd. 1900. Nr. 37. — Salomon, Ueber den Gaswechsel bei Morb. Based. und bei Akromegalie. B. klin. W. **1904**. No. 24. — Stadelmann, Zur Lehre von der Akromegalie. Zt. klin. M. **55**. 44. 1904.

Der Energieumsatz.

146. Pettenkofer u. Voit, Ueber den Stoffwechselverbrauch in der Zuckerharnruhr. Zt. Biol. **3**. 380. 1867. Korrektur der Werte bei Voit, Phys. des Stoff-

wechsels. S. 328. 1881 und bei H. Voit, Ueber den Stoffwechsel bei Diabetes mellitus. Zt. Biol. **29**. 141. 1892.

147. Livierato, Ueber die Schwankungen der vom Diabetiker ausgesch. CO_2. Experim. Arch. **25**. 161. 1889.

148. Ebstein, Beitr. zum respirat. Gaswechsel bei der Zuckerkrankheit. D. med. W. **1898**. 101.

149. Robin et Binet, Echanges respir. dans le diabète. Arch. gén. **1898**. 9. 283.

150. Ebstein, Ueber die Lebensweise der Zuckerkranken. II. Aufl. S. 154. Wiesbaden 1898. — Ebstein-Schwalbe, Handb. d. prakt. Med. III. 2. S. 661. — Besonders: Ebstein, Vererbbare zellul. Stoffwechselkrankheiten. S. 57ff. Stuttgart 1902.

151. Weintraud u. Laves, Ueber den resp. Stoffwechsel im Diabetes mellitus. Zt. phys. Ch. **19**. 603. 1894.

152. Leo, Resp. Stoffwechsel bei Diabetes mellitus. Zt. klin. M. **19**. Suppl. S. 101. 1891. — Stüve, Untersuchungen über den resp. Gaswechsel bei Schilddrüsenfütterung, bei Morbus Basedowii und bei Diabetes mellitus. Arbeiten aus dem städtischen Krankenhaus Frankfurt a. M. **1896**. 44 (Festschrift). — Nehring u. Schmoll, Einfluß der Kohlenhydrate auf den Gaswechsel des Diabetikers. Zt. klin. M. **31**. 59. 1897. — Magnus-Levy, Respirationsversuche an diabetischen Menschen. Zt. klin. M. **56**. 83. 1905.

153. Kaufmann, La nutrition et la thermogenèse comparées pendant le jeûne chez les animaux normaux et diabétiques. C. R. Soc. Biol. **1896**. 7. Mars.

154. Weintraud u. Laves, Ueber den resp. Gaswechsel eines diabetischen Hundes. Zt. phys. Ch. **19**. 629. 1894.

155. Weintraud, l. c. (Anm. 102c). S. 18.

156. Kolisch, Lehrb. d. diätet. Therapie. II. Bd. S. 230ff. 1900. — Zur Theorie der Diabetesdiät. Wien. med. W. **1902**. Nr. 20—22. — Schlesinger, Ueber das Nahrungsbedürfnis der Diabetiker. Zt. diät. Ther. **6**. 259. 1903.

157. v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. S. 387. 1893. — Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. III. Aufl. S. 92. 1901. — Lusk, Ueber den Einfluß der Kohlenhydrate auf den Eiweißzerfall. Zt. Biol. **27**. 459. 1890. F. Voit, l. c. (Anm. 146). — Naunyn, l. c. (Anm. 8). — Hirschfeld, Die Zuckerkrankheit. Leipzig 1902. S. 80 u. 188. — Magnus-Levy (Anm. 152).

158. Naturforscherversammlung in Karlsbad. **1902**. Abt. f. inn. Med. 3. Sitzung.

Der Eiweißumsatz.

159. Naunyn, Die diätetische Behandlung des Diabetes mellitus. Klinische Vortr. Nr. 349/50. 1889. — v. Noorden, Diabetes mellitus, in v. Leydens Handbuch der Ernährungsth. II. Aufl. **2**. 211. 1904, u. a. O. — Lenné, Wesen, Ursache und Behandlung der Zuckerkrankheit. Berlin 1898, u. a. O. — Kolisch, Zur Theorie der Diabetesdiät. Wien. med. W. **1902**. Nr. 20/22.

160. v. Voit, Physiologie des Stoffwechsels. S. 226. 1881.

161. Lusk, Ueber den Einfluß der Kohlenhydrate auf den Eiweißzerfall. Zt. Biol. **27**. 459. 1891.

162. Miura, Alkohol als Eiweißsparer, in v. Noordens Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel. **1**. 1. 1892. — Kayser, Ueber die Beziehungen von Fett und Kohlenhydraten zum Eiweißumsatz. Ibidem. **2**. 1. 1894.

163. Hirschfeld, Unterernährung und Ueberernährung. Frankfurt 1897.

164. Gähtgens, Ueber den Stoffwechsel eines Diabetikers, verglichen mit dem eines Gesunden. Dissert. Dorpat 1866. — F. Voit, l. c. (Anm. 146). — Weintraud, (Anm. 102c). — Pautz, Zur Kenntnis des Stoffwechsels Zuckerruhrkranker.

Zt. Biol. 32. 197. 1895. — Borchardt und Finkelstein, Zur Lehre vom Stoffwechsel der Zuckerkranken. D. med. W. 1893. Nr. 41. — M. Lauritzen, Kliniske Unders. over Diab. mell. Kobenhavn 1897. — Lüthje l. c. (Anm. 95). — Ajello und Cacace, Ueber den Stoffwechsel bei traumatischem Diabetes. Wien. med. Woch. 1904. 1754.

165. v. Mering, Ueber experimentellen Diabetes. V. Kongr. inn. Med. 1886. 185. — v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. S. 389. 1893. — Weintraud, l. c. (Anm. 102c). — Lüthje, l. c. (Anm. 95).

166. Magnus-Levy, Die Oxybuttersäure. Experim. Arch. 42. 149. — Lüthje. Kasuistik zur Klinik und Stoffwechsel des Diabetes mellitus. Zt. klin. M. 43. 225. 1901.

167. Münzer und Straßer, Ueber die Bedeutung der Azetessigsäure für den Diabetes mellitus. Experim. Arch. 32. 372. 1893.

168. Wegeli, Beitr. zur Kenntnis des Diabetes mellitus im Kindesalter. Arch. Kind. 19. 1. 1896. — A. Hesse, l. c. (Anm. 102a).

168a. Dengler und Mayer, Ueber Gaswechselversuche bei der N-Mast des Menschen. Ctb. f. die ges. Phys. u. Path. des Stoffw. 1. 8. Heft. 1906.

Verschiedene Kohlenhydrate im diabetischen Harn.

169. Külz, Ueber das Vorkommen einer linksdrehenden wahren Zuckerart im Harn. Zt. Biol. 27. 228. 1890. — Seegen, Lävulose im diabetischen Harn. Ctb. med. Wiss. 1884. Nr. 43.

170. Czapek, Eine seltene Form des Diabetes mellitus. Prag. med. W. 1876. 265. — Zimmer, Lävulose im Harn eines Diabetikers. D. med. W. 1876. 329. — May, Lävulosurie. D. Arch. klin. M. 57. 279. 1896.

171. Rosin und Laband, Ueber spontane Lävulosurie und Lävulosämie. Zt. klin. Med. 47. 182. 1902. — Rosin, Ueber Fruchtzucker-Diabetes. Salkowski-Festschrift. S. 105. Berlin 1904.

172. Lion, Ueber gleichzeitiges Auftreten von Fruchtzucker und Traubenzucker im Harn. M. med. W. 1903. 1105. — Schwarz, Untersuchungen über Diabetes. D. Arch. klin. Med. 76. 279. 1903. — Umber, Ueber Ausscheidung und Assimilation von Fruchtzucker. Salkowski-Festschr. S. 375. Berlin 1904. — Graul, Lävulosurie im Diabetes mellitus. Ctb. f. i. Med. 1905. No. 7.

173. Pickardt, Zur Chemie pathologischer Ergüsse. B. klin. W. 1897. Nr. 39. — H. Strauß, Die chronischen Nierenentzündungen in ihrer Einwirkung auf das Blut. Berlin 1902. — Neuberg und Strauß, Fruchtzucker in den menschlichen Körpersäften. Zt. phys. Ch. 36. 227. 1902.

174. Schlesinger, Zur Klinik und Pathogenese des Lävulosediabetes. Exp. Arch. 50. 273. 1903. — L. de Bruyn u. A. v. Ekenstein, Trav. chim. des Pays-Bas. 14. 156 u. 203 (nach Zitat).

175. Külz, l. c. (Anm. 63). 1. 98ff.

176. Bohland, Ueber den Einfluß der Lävulose auf die Traubenzuckerausscheidung bei Diabetes mellitus. Ther. Mon. 1894. 377. — Haycraft, Lävulose bei Diabetikern. Zt. phys. Ch. 19. 137. 1894. — Stewart, A case of diabetes treated by levulose. Intern. Clinics. IV. Ser. 3. 78. 1894. — Solis-Cohen, Ibid. p. 66. — Burnotte, Ueber das Verh. der Lävulose im diabetischen Organismus. Dissert. Freiburg i. B. 1893. — Palma, Ueber die Verwertung der Lävulose und Maltose bei Diabetes mellitus. Zt. Heilk. 15. 264. 1894. — v. Mering, in Pentzold-Stintzings Handb. der spez. Ther. Bd. 2. 1897. — de Renzi u. Reale, Ueber die Zersetzungsfähigkeit der Lävulose. Wien. med. W. 1897. Nr. 9. — Hale White u. Grube, Ueber die Anwendung der Lävu-

lose bei Diabetes mellitus. Zt. klin. M. **26**. 332. 1894. — L. Lindemann u. R. May, Zur diätetischen Behandlung des Diabetes. Ann. Städt. Allg. Krankenh. **1893**. 180. München 1895. — Naunyn, l. c. (Anm. 8). S. 134. — Külz, Klinische Erfahrungen über Diabetes mellitus, bearbeitet von Th. Rumpf. Jena 1899. — v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. S. 395. 1893. — Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. S. 82. III. Aufl. 1901. — The pathol. chemistry of Diabetes mellitus and its treatments. p. 34, 48. New York 1905.

177. v. Noorden, in v. Leydens Handb. d. Ernährungsther. II. 456. Leipzig 1898. — Naunyn, l. c. (Anm. 8). S. 135. — Socin, Lävulose und Milchzucker bei Diabetikern. Diss. Straßburg 1894. — Bohland, Palma (Anm. 176).

178. Teschemacher, Zur Behandlung des Diabetes mellitus. M. med. W. **1897**. 251. — v. Oefele, Was ist zielbewußte Diabetestherapie. D. Aerzte-Zt. **1902**. Nr. 22/23. **1903**. Nr. 3, 11, 14, 17.

179. Le Nobel, Ein Fall von Fettstuhlgang mit gleichzeitiger Glykosurie. D. Arch. klin. Med. **43**. 285. 1888. — v. Ackeren, Ueber Zuckerausscheidung durch den Harn bei Pankreaserkrankungen. B. klin. W. **1889**. 293.

180. Lépine et Boulud, Maltosurie chez certains diabètiques. C. R. Acad. d. Scienc. **132**. 610. 1901. — Kottmann, De la Maltosurie. Thèse de Genève. 1901. (Maly Tch. **1901**. 849.)

181. Baisch, Ueber die Natur der Kohlenhydrate des normalen Harns. Zt. phys. Ch. **20**. 249. 1895. — Lemaire, Ueber das Vorkommen von Milchzucker im Harn der Wöchnerinnen. Zt. phys. Ch. **21**. 450. 1896. — Pavy and Siau, On the nature of the sugar present in normal blood, urine and muscle. Journ. of Phys. **26**. 282. 1901.

182. Worm-Müller, Ausscheidung des Zuckers im Harn nach Genuß von Kohlenhydraten bei Diabetes. Pflügers Arch. **36**. 172. 1885. — De Jong, Over omzetting van Melkzuiker bij diab. mell. Diss. Amsterdam 1886. — Külz, l. c. (Anm. 63). I. 157. — Bourquelot et Troisier, C. R. Soc. Biol. **41**. 142. 1889. — F. Voit, Ueber das Verhalten des Milchzuckers beim Diabetiker. Zt. Biol. **28**. 353. 1892. — Naunyn (Anm. 8). S. 134.

183. Winternitz u. Straßer, Strenge Milchkuren bei Diabetes. Ctb. i. Med. 1899. Nr. 45.

184. F. Voit, Ueber das Verhalten der Galaktose beim Diabetiker. Zt. Biol. **29**. 147. 1892.

184a. Grosz, Beobachtungen über Glykosurie im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderhkd. **34**. 83. 1892. — Langstein und Steinitz, Laktase und Zuckerausscheidung bei magendarmkranken Säuglingen. Hofmeister's Beitr. **7**. 575. 1906.

185. Külz u. Vogel, Ueber das Vorkommen von Pentosen im Harn bei Diabetes mellitus. Zt. Biol. **32**. 185. 1895.

186. v. Alfthan, Ueber dextrinartige Substanzen im diabetischen Harn. Hesingfors **1904**.

187. Salkowski u. Neuberg, Die Verwandlung von d-Glukuronsäure in l-Xylose. Zt. phys. Ch. **36**. 261. 1902.

187a. Ruff, Chemische Berichte. **31**. 1573. 1898. u. Ueber d- und s-Arabinose. Ibid. **32**. 550. 1899.

188. Cremer, Ueber das Verhalten einiger Zuckerarten im tierischen Organismus. Zt. Biol. **29**. 484. 1892. — Ueber die Verwertung der Rhamnose. Ibid. **42**. 428. 1901. — Frentzel, Ueber Glykogenbildung im Tierkörper nach Pflügers Arch. **56**. 273. 1894.

189. Lindemann u. May, Verwertung von Rhamnose. D. Arch. Med. **56**. 282. 1896.

190. v. Jaksch, Ueber alimentäre Pentosurie. Zt. Heilk. **20.** 195. 1899.
191. Salkowski, Ueber die Gärung der Pentose. Zt. phys. Ch. **30.** 478. 1900.
192. F. Voit. Ueber das Verhalten verschiedener Zuckerarten im menschlichen Organ. D. Arch. Med. **58.** 524. 1897.
193. v. Jaksch, Ueber die alimentäre Pentosurie der Diabetiker. D. Arch. Med. **63.** 612. 1899.
194. Bergell, Verhalten der L. Arabinose im normalen und diabetischen Organismus. v. Leyden-Festschr. **2.** Berlin 1902.
195. Alfthan, Ueber Benzoylesther und Kohlenhydrat. Dissert. Helsingfors 1900.
196. Thierfelder, Ueber die Bildung von Glykuronsäure beim Hungertier. Zt. phys. Ch. **10.** 163. 1886. — O. Loewi, Ueber den Einfl. des Kamphers auf die Zuckerausscheidung im Phloridzindiabetes. Experim. Arch. **47.** 56. 19.
197. Fischer u. Piloty, Chem. Ber. **24.** 522. 1891, und **26.** 2403. 1893.
198. Embden, Ueber die Bildung gepaarter Glykuronsäure in der Leber. Hofm. Beitr. **2.** 591. 1902.
199. Neuberg, Die Phys. der Pentosen u. der Glykuronsäure. Ergebn. Phys. **3.** I. Abt. 447. 1904.
200. Mayer u. Neuberg, Ueber den Nachweis gepaarter Glykuronsäuren und ihr Vorkommen im norm. Harn. Zt. phys. Ch. **29.** 256. 1900. — P. Mayer, Ueber unvollkommene Zuckeroxydation im Organismus. D. med. W. 1901. Nr. 16 u. 17. — Experim. Unters. über Kohlenhydratsäuren. Zt. klin. M. **47.** 68. 1902. — Ueber intermed. Kohlenhydratstoffwechsel. Ges. f. inn. Medizin. Wien. 24. März 1904. — Mayer, Ueber Indoxyl-, Phenol- u. Glykuronsäureausscheidung beim Phloridzindiabetes. Hofm. Beitr. **2.** 217. 1902.
201. Ruschhaupt, Ueber Azetonglykosurie. Experim. Arch. **44.** 127. 1900. — Franz Müller, Ueber Azetonglykosurie. ib. **46.** 61. 1901. — O. Neubauer, Ueber Glykuronsäurepaarung bei Stoffen der Fettreihe, ib. **46.** 133. 1901.
202. Baumgarten, Beitr. zur Kenntnis des Diabetes mellitus. Zt. experim. Path. u. Ther. **2.** 53. 1905.
203. Wohlgemuth, Ueber Glykuronsäurebildung beim Menschen. B. klin. W. **1904.** 1084.
204. Bial, Ueber die Ausscheidung der Glykuronsäure. Zt. klin. M. **47.** 489. 1902. — Esdall, Concerning the benzoyl esters of the urine. Univ. of Penns. med. Bull. **15.** 34. 1902. — Neubauer, l. c. (Anm. 201).

Verhalten des Traubenzuckers im Harn.

205. Traube, Ueber die Grenze der Zuckerausscheidung. Virchows Arch. **4.** 109. 1852.
206. von Noorden, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. II. Aufl. 1898, III. Aufl. 1901.
207. Seegen, a. a. O., Ueber die Behandlung des Diab. mell. X. Intern. med. Kongr. **2.** Abt. V. 93. 1890.
208. Leo, Ueber die eiweißsparende Wirkung der Kohlenhydrate bei Diab. mell. XI. Kongr. i. Med. 195. 1892. — Külz, l. c. (Anm. 63). **1.** 119 u. **2.** 149. — Troje, Ueber Diab. mell. Experim. Arch. **26.** 308. 1890.
209. von Noorden, l. c. (Anm. 204). S. 75. II. Aufl.
210. Th. Rumpf, Ueber die Assimilationsgröße und den Eiweißumsatz beim Diab. mell. B. klin W. **1898.** 945. — Külz-Rumpf, Diab. mell. Jena 1899.
210a. Cantani, Der Diabetes mellitus. S. 379. Berlin 1880. — Weintraud, Ueber die Ausscheidung von Azeton etc. Experim. Arch. **34.** 169. 1894. — — Naunyn, l. c. (Anm. 8.) S. 154.
211. Mossé, La cure de pommes de terre. Rev. méd. **22.** 107 etc. 1902.

212. v. Noorden, Bemerk. zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus. Deutsche Aerzte-Ztg. **1902**. Heft 22. — Ueber Haferkuren bei schwerem Diab. mell. **1903**. 817.

213. Preti, Ueber das Verhalten der Blutserumdiastasen bei Haferkuren. Ctbl. Stoffw. 1905. Nr. 7.

214. Sigel, Therapeutische Beobachtungen. B. klin. W. **1904**. Nr. 1. — Langstein, Beitr. zur Kenntnis des Diabetes mellitus im Kindesalter. D. med. W. **1905**. Nr. 12. — Lüthje, Ueber einige neuere Gesichtspunkte in der Therapie des Diabetes. Mediz. Klinik. **1905**. Nr. 35.

215. Lipetz, Ueber die v. Noordensche Haferkur. Zt. klin. Med. **56**. 188. 1905.

216. von Noorden, Pathol. chemistry of Diab. mell. and its treatment. 1905. p. 191. New-York.

216a. Schade, Ueber die katalytische Beeinflussung der Zuckerverbrennung. M. med. W. **1905**. Nr. 36.

217. Arnheim, Das Verh. rektal eingeführter Zuckermengen beim Diabetiker. Zt. diät. Ther. **8**. 75. 1904. — Orlowski, Ueber die Ausnutzung von Zuckerklystieren bei Diabetikern. Ibid. S. 481. — Bingel, Ausnützung der Zuckerklystiere im Körper des Diabetikers. Ther. Gegenw. **1905**. Oktoberheft. — Lüthje, Lit. Anm. 214.

218. Külz, Kann in schweren Formen des Diabetes die Zuckerausfuhr durch Albuminate gesteigert werden? Experim. Arch. **6**. 140. 1876.

219. Naunyn, Die diätet. Behandlung des Diabetes mellitus. Klin. Vortr. 349/50. Leipzig 1889. — Lenné, Wesen, Ursache und Behandlung der Zuckerkrankheit. Berlin 1898. — Kolisch, Zur Theorie der Diabetesdiät. Wien. med. W. 1902. Nr. 20/22. — Kolisch und Schumann-Leclerq, Zur Frage der Kohlenhydrat-Toleranz der Diabetiker. Wien. klin. W. **1903**. 1321.

220. Külz, l. c. (Anm. 63). **2**. 167.

221. Hirschfeld, Die Anwendung des Alkohols bei der Zuckerharnruhr. B. klin. W. **1895**. 95.

222. Strümpell, Zur Aetiologie der Glykosurie und des Diabetes. B. klin. W. 1896. Nr. 46. — H. Strauß, Zur Lehre von der neurogenen und thyreogenen Glykosurie. D. med. W. 1897. Nr. 18/20. — Reuter, Beitrag zur Frage der Alkoholglykosurie. Jahrb. Hamburger Krankenanst. VII. 77. 1900. — J. Strauß, Anm. 47.

223. Langstein, 74. deutsche Naturforscher-Versammlung. Karlsbad 1902. (Sekt. f. i. Med.)

224. Külz, l. c. (Anm. 63). **1**. 179. — Bourchardat, Ann. pour Thérap. **1865**. 291 (cit. nach Külz). — K. Zimmer, Die Muskeln eine Quelle, die Muskelarbeit ein Heilmittel des Diabetes. Carlsbad 1880. — v. Mering, Zur Pathologie und Therapie des Diabetes. V. Kongr. i. Med. 171. 1886. — Finkler, Behandlung des Diabetes durch Massage, ibid. 5. 190. — Albu, Einfluß starker Muskeltätigkeit auf den Diabetes. B. klin. W. 1899. No. 11.

225. v. Noorden, l. c. (Anm. 206). S. 78. 1898, und Lit. Nr. 216. S. 45.

225a. Heinsheimer, Ueber die Ursache der Zuckerausscheidung im Pankreasdiabetes des Hundes. Zt. f. exp. Path. u. Ther. **2**. 670. 1906.

226. Schupfer, Infl. de quelques états morb. sur le cours du diabète. Arch. it. Biol. **29**. 439. 1898. — Hirschfeld, Zur Prognose der Glykosurie und des Diabetes. B. klin. W. **1900**. 550.

227. Bussenius, Fibrinöse Pneumonie als Komplikation des Diabetes mellitus. B. klin. W. **1896**. 293. — v. Noorden, l. c. (Anm. 206). S. 81. 1898. — Hirsch-

feld (Anm. 226). — Naunyn (Anm. 8). S. 142. — Mohr, Ueber den Einfluß fieberhafter Erkrankungen auf die Glykosurie beim Diabetes. Zt. klin. M. **42.** 402. 1901 (hier ausführliche Literatur).

228. Poll, Ueber alimentäre Glykosurien bei fieberhaften Infektionskrankheiten. Festschrift des städt. Krankenhauses Frankfurt a. M. 1896. S. 59 (vorläufige Mitteilung in Fortschr. Med. **1896**. 501). — Campagnolle, Versuchsreihe über alimentäre Glykosurie im Fieber. D. Arch. klin. M. **60.** 188. 1898.

229. Manassein, Ueber die Extrakte der Muskeln und der Leber von fiebernden und hungernden Tieren. Virchows Arch. **56.** 220. 1872. — May, Der Stoffwechsel im Fieber. Zt. Biol. **30.** 1. 1893. — Rolly, Ueber Wärmestichhyperthermie etc. D. Arch. klin. M. **78.** 250. 1903. — Hergenhahn, Ueber Glykogen in Leber und Muskulatur nach Unterbindung des Duct. thorac., sowie unter dem Einfluß des Fiebers. Festschrift des städt. Krankenhauses Frankfurt a. M. 1896. S. 79.

230. Noel Paton, Contribution to the study of the influence of fever on hepatic glykogenesis. Edinburgh Hosp. Rep. **1894**. 72, und Journ. of Phys. **22.** 121. 1897. — Richter, Ueber Temperatursteigerung und alimentäre Glykosurie. Fortschr. Med. **1898**. 321.

231. Kaufmann u. Charrin, Hypoglycémie pyocyanique. C. rend. Biol. **1893**. 1. Juill.

232. Colla, Sul glicogene epatico e muscolare in alcune infez. sperim. Arch. it. Biol. **26**. H. 2. 1896.

233. Nebelthau, Zur Lehre vom Fieber und Diabetes mellitus. Experim. Arch. **46.** 385. 1901.

234. v. Noorden bei Mohr, l. c. (Anm. 227). — Hirschfeld (Anm. 226). — Pavy, On the aceton series of products in conn. w. diab. coma. Lancet. **1902**. July 12, 19, 26 and Aug. 9.

234a. Lüthje, Einfluß der Außentemperatur auf die Zuckerausscheidung. XXII. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1906. S. 268.

Azetonkörper.

235. Magnus-Levy, l. c. (Anm. 166). — Waldvogel, Die Azetonkörper. Stuttgart 1903. — Mohr, Ueber diabetische und nicht-diabetische Autointoxikationen. v. Noordens Samml. klin. Abhandl. H. 4. Berlin 1904. — L. Schwarz, Untersuchungen über Diabetes. D. Arch. klin. Med. **76.** 233. 1903. — Satta, Ueber die Bedingungen der Azetonbildung im Tierkörper. Hofmeisters Beitr. **6.** 1. 1904, und 376. 1905.

236. Embden, Salomon, Schmidt, Ueber Azetonbildung in der Leber (Quellen des Azetons). Hofmeister's Beitr. **8.** Heft 3/4. 1906. — Embden u. Kalberlah, Ueber die Azetonbildung in der Leber. Ebenda.

236a. Neubauer u. Falta, Ueber das Schicksal einiger aromatischer Säuren bei der Alkaptonurie. Zt. phys. Ch. **42.** 96. 1904.

237. Flückiger, Ueber die CaO-reduzierenden Substanzen im Harn. Zt. phys. Ch. **9.** 323. 1885. — Baer, Ueber die Einwirkung der Glykuronsäureausscheidung auf die Azidose. Zt. klin. M. **56.** 198. 1905.

238. Hirschfeld, Beobachtungen über Azetonurie und das Coma diabeticum. Zt. klin. M. **31.** 212. 1896, und **28.** 176. 1895.

239. Rosenfeld, Die Grundgesetze der Azetonurie und ihre Behandlung. Ctb. inn. Med. **1895**. Nr. 51.

240. Geelmuyden, Ueber Azeton als Stoffwechselprodukt. Zt. phys. Ch. **23.** 431. 1897; Untersuchungen über Azetonkörper. Arch. Skand. Phys. **11.** 97. 1900. — Magnus-Levy, l. c. (Anm. 166), und besonders: Untersuchungen über Azidosis im Diabetes mellitus. Exper. Arch. **45.** 389. 1901.

241. Nasse, Ueber sekundäre Oxydationen. Pflügers Arch. **41**. 384. 1887.

242. Geelmuyden, l. c. (Anm. 240). S. 114. (1900.) — Schwarz, Ueber die Oxydation des Azetons und homologer Ketone. Exper. Arch. **40**. 168. 1897. — Waldvogel, l. c. (Anm. 235). S. 90 ff.

243. J. Müller, Ueber Azetonbildung im menschlichen Organismus. XVI. Kongr. inn. Med. **1898**. 448. — Schwarz, Geelmuyden, l. c. (Anm. 242).

244. Geelmuyden, Ueber den Azetongehalt der Organe etc. Zt. phys. Ch. **41**. 128. 1904.

245. Talma, Zur Ernährung der Diabetiker. Ther. Gegenw. **1901**. 385. — Hirschfeld, Beobachtungen über die Azetonurie und das Coma diabeticum. Zt. klin. M. **28**. 176. 1895. — Waldvogel, Zur Lehre von der Azetonurie. Zt. klin. M. **38**. 506. 1899. — Rosenfeld, Lit. Nr. 239.

245a. Borchardt, Ueber den Einfluß des Eiweißstoffwechsels auf die Azetonkörperausscheidung. Exper. Arch. **53**. 388. 1905.

246. Müller, Ueber die Ausscheidungsstätte des Azetons. Exper. Arch. **40**. 351. 1898. — Schwarz, Ueber Azetonausscheidung. XVIII. Kongr. inn. Med. S. 480. 1; ferner l. c. (Anm. 235). S. 241 ff.

247. Schwarz, l. c. (Anm. 235). S. 247.

248. Külz, Ueber eine neue linksdrehende Säure. Zt. Biol. **20**. 165. 1884.

249. Weintraud, l. c. (Anm. 251). — Schwarz (Anm. 235). S. 247. — Magnus-Levy (Anm. 240). — Geelmuyden (Anm. 244). S. 150.

250. Magnus-Levy, Schwarz, l. c. (Anm. 235). — Mohr u. Loeb, Beitr. zur Frage der diabetischen Azidosis. Ctb. Stoffw. **3**. 193. 1902.

251. Weintraud, Ueber die Ausscheidung von Azeton, Diazetsäure, Oxybuttersäure bei Diabetes mellitus. Exper. Arch. **34**. 169. 1894.

252. Schwarz, l. c. (Anm. 235). — Loeb u. Mohr (Anm. 250).

253. v. Noorden, l. c. (Anm. 212). 1902.

254. Waldvogel, Satta, l. c. (Anm. 235). — Schwarz (Anm. 235 u. 246). — Lépine, Traitement du diabète sucré. Sem. méd. **1901**. 361. — Zaudy, Beitr. zur Lehre von der Lipämie. D. Arch. klin. Med. **70**. 301. 1900. — Hesse, Ueber Eiweißumsatz und Zuckerausscheidung des schweren Diabetikers. Zt. klin. M. **45**. 237. 1901. — Joslin, The influence of various fats on the formalion and excretion of acetone. Journ. med. Research. **12**. 483. 1904. — Grube, Zt. diät. Ther. **6**. 75. 1903.

255. Satta, l. c. (Anm. 235). 1905. — Mohr (Anm. 235).

255a. J. Meyer, Beitrag zur Lehre von der Azetonurie. Dissert. Straßburg 1895. — Satta, Lit. Nr. 235.

256. v. Noorden, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. III. Aufl. S. 109. 1901.

256a. v. Jaksch, Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885. — Wolpe, l. c. (Anm. 266). — Weintraud (Anm. 102c und 251). — Herter, The acid intoxication of Diabetes. Journ. Exp. Med. **5**. 617. 1901. — Pavy, On the acetone series of products in connection with diab. coma. The Lancet. 1902. July/August.

257. Stadelmann, Ueber die Ursachen der pathologischen NH_3-Ausscheidung beim Diabetes. Exp. Arch. **17**. 419. 1883.

258. Minkowski, Ueber das Vorkommen von Oxybuttersäure im Harn. Exp. Arch. **18**. 35. 1884. — Külz, l. c. (Anm. 248).

259. Walter, Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus. Exp. Arch. **7**. 148. 1877.

260. Minkowski, Ueber den CO_2-Gehalt des Blutes bei Diabetes mellitus. Mitt. aus med. Klinik in Königsberg. S. 174. 1888; u. l. c. (Anm. 258). — F. Kraus,

Pathologie der Autointoxikationen. Ergebn. Path. II. 571. 1895. — Naunyn, l. c. (Anm. 8, S. 179). — Magnus-Levy (Anm. 166 u. 240).

261. Saundby, Renal and Urinary diseases. London 1896. — Williamson, Diabetes mellitus. Edingburgh u. London 1898. — Lépine, Le Diabète et son traitement. Paris 1899. — v. Noorden, l. c. (Anm. 206). — v. Mering Diabetes in Pentzold-Stintzings Handb. der spez. Ter. Bd. 2. II. Aufl. 1897.

262. Rumpf, Ueber Diabetes mellitus. B. klin. W. **1895**. Nr. 31 und 32.

263. Grube, Ueber ein dem Coma diab. analoges, künstlich hervorgerufenes Coma. XVIII. Kongr. i. Med. 199. **1900**. — Sternberg, Chemisches u. Experim. zur Lehre vom Coma. Zt. klin. Med. **38**. 65. 1899.

264. Magnus-Levy, l. c. (Anm. 240). S. 426.

265. Hugounenq, De la présence de l'acide β-oxybuturique dans le sang diabètique. C. R. Soc. Biol. 19. III. 1887. — Minkowki, Ueber den CO_2-Gehalt des Blutes beim Diabetes und im Coma diab. Mitt. aus der Königsberger med. Klinik (Naunyn). **1888**. 174. — Magnus-Levy, l. c. (Anm. 166).

265a. Schittenhelm u. Katzenstein, Ueber die Beziehungen des Ammoniaks zum Gesamtstickstoff im Urin. Zt. f. exp. Path. u. Ther. **2**. 542. 1906. (Hier wichtigste Literatur besprochen.)

266. Wolpe, Untersuchungen über die Oxybuttersäure des diabetischen Harns. Exper. Arch. **21**. 159. 1886. — Stadelmann, l. c. (Anm. 257.) — Magnus-Levy (Anm. 240).

267. Wolpe, l. c. (Anm. 266). — Weintraud (Anm. 251). — Magnus-Levy (Anm. 240). — Gerhardt und Schlesinger, Ueber Kalk- und Magnesiaausscheidung beim Diabetes. Exp. Arch. **42**. 83. 1899. — Külz-Rumpf, Diabetes mellitus. S. 430. Jena 1899.

267a. Magnus-Levy. Lit. Nr. 240 (1901).

268. Weintraud, l. c. (Anm. 251). — v. Noorden (Anm. 256) S. 110. — Sandmeyer, in Külz, Klinische Erfahrungen über Diabetes mellitus. S. 446. Jena 1899. — Naunyn, l. c. (Anm. 8) S. 183.

269. Wolpe, l. c. (Anm. 266). — Minkowski (Anm. 265). — Frerichs, Ueber den Diabetes. S. 119. 1884. (Frerichs selbst lehnt auf Grund seiner Untersuchungen Abnahme der Alkaleszenz ab — mit Unrecht, da die Normalwerte viel höher liegen, als Frerichs annahm.) — Mya e Tassinasi, Sulle variazione della reaz. alcal. del sang. Arch. per le sc. med. **9**. Nr. 20. 1886. — v. Jaksch, Ueber diabetische Lipacidurie und Lipacidämie. Zt. klin. M. **11**. 307. 1886. — Lépine, Sur la pathog. et le traitement du coma diabèt. Rev. méd. 7. 224. 1887. — Rumpf, Alkalimetrische Untersuchungen des Blutes. Dissert. Kiel 1891. — Orlowski, Zur Frage über die Blutalkaleszenz. Ctb. Stoffw. **3**. 31. 1902. — Kraus, Ueber die Alkaleszenz des Blutes in Krankheiten. Arch. f. Heilk. **10**. 106. S. 889.

270. Böcker, Untersuchungen über den Diabetes mellitus. Deutsche Klinik. **5**. 359. Berlin 1853. — Neubauer, Ueber die Erdphosphate des Harns. Journ. prakt. Chemie. **67**. 64 u. 83. 1856. — Toralbo, Sull' eliminazione del calcio per le urine. Riv. clin. e terap. 1889. Juni, cf. Ctb. i. M. **1890**. S. 19.

271. v. Ackeren, cf. v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. S. 416. 1893.

272. v. Limbeck, Zur Lehre von der Säurevergiftung. Zt. klin. M. **34**. 439. 1898. — Tenbaum, Ueber Kalkausscheidung durch den Harn bei Diabetes. Zt. Biol. **33**. 379. — v. Moraczewski, Stoffwechselversuche bei Diabetes. Zt. klin. M. **34**. 59. 1898.

273. Gaehtgens, Ueber den Stoffwechsel eines Diabetikers. Dissert. Dorpat 1866.

273a. Kraus, Zur Lehre von der Säurevergiftung. Prag. med. W. 1899. No. 14 und Lit. No. 269.
274. Binz, V. Kongr. i. Med. 175. 1886. — Mayer, Ueber die toxische Wirkung der niederen Fettsäuren. Exp. Arch. **21.** 119. 1886.
275. Frerichs, Plötzlicher Tod und Coma diabet. Zt. klin. M. **6.** 1. 1883. — Albertoni, Azetonämie und Diabetes. Exp. Arch. **18.** 218. 1884. — v. Jaksch, Azetonurie und Diazeturie. Berlin 1885.
276. Araki, Zur Kenntnis der Oxybuttersäure. Zt. phys. Ch. **18.** 1. 1894. — J. Meyer, Experimenteller Beitrag zur Lehre von der Azetonurie. Diss. Straßburg 1895. — Sternberg, Zur Kenntnis der Wirkung der Buttersäure und β-Oxybuttersäure. Virch. Arch. **152.** 207. 1898. — Zeehuysen, Biologische und klinische Betrachtungen über Azidität. Maly T. Ch. **1899.** S. 825. — Minkowski, l. c. (Anm. 117) 1893. — Schwarz, Ueber die Oxydation des Azetons und homologer Ketone der Fettsäurereihe. Exp. Arch. **40.** 168. 1898. (An Tieren.) — Waldvogel, l. c. (Anm. 235) S. 236.
277. Wilbur, Acidosis, Experim. Evidence that its nervous symptoms are not wholly due to lack of alkali. Journ. Amer. Med. Assoc. 22. X. 1904.

Verschiedene Harnbestandteile.

278. Külz, l. c. (Anm. 63), und Külz-Rumpf (Anm. 210).
279. Quincke, Zur Pathologie der Harnsekretion. XII. Kongr. inn. Med. **1893.** 380.
280. Pick, Ueber die Ausscheidung des Wassers bei Diabetes mellitus. Prag. med. W. **1889.** Nr. 29.
281. Gumlich, Ueber die Ausscheidung des N im Harn. Zt. phys. Ch. **17.** 10. 1892. — v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. S. 411. 1893. — Richter, Ueber die Verteilung des N im Harn unter pathologischen Verhältnissen. Char.-Ann. **22.** 287. 1897. — Magnus-Levy, l. c. (Anm. 240). — v. Jaksch, Mitteilungen über die Verteilung der N-haltigen Substanzen im Harn des kranken Menschen. Zt. klin. M. **50.** 167. 1903.
282. Schittenhelm u. Katzenstein, Ueber die Beziehungen des Ammoniaks zum Gesamt-N. Zt. exper. Path. u. Ther. **2.** 542. 1906.
283. Magnus-Levy, l. c. (Anm. 240). — Lüthje, Kasuistisches zur Klinik des Diabetes mellitus. Zt. klin. M. **43.** 225. 1901. — Camerer, Beobachtungen und Versuche über die NH_3-Ausscheidung im menschlichen Harn. Zt. Biol. **43.** 13. 1902.
284. Külz, Die Harnsäurebestimmung bei Diabetes mellitus. Dubois Arch. **1872.** 293. — Naunyn u. Rieß, Die Harnsäureausscheidung. Ebenda. **1869.** 381. — Startz, Ueber Harnsäureausscheidung bei Diabetes mellitus. Dissert. Freiburg i. B. 1891.
285. Bischofswerder, Ueber Harnsäure- und Alloxurbasenausscheidung bei Diabetes mellitus. Diss. Berlin 1896. — Jacoby, Ueber die Ausscheidung der N-haltigen Harnbestandteile bei Diabetes mell. Zt. klin. M. **32.** 557. 1897. — Richter, l. c. (Anm. 281). — Mandel u. Lusk, Stoffwechsel-Beobachtungen an einem Fall von Diabetes. D. Arch. klin. Med. **81.** 472. 1904.
286. Lüthje, Lit. Nr. 95 (1900).
287. Laquer, Ueber das Verhalten der Ausscheidungen beim Gebrauche des Hefeextraktes „Wuk“. Zt. diät. Ther. **7.** 332. 1903.
288. Mohr u. Kaufmann, Beitr. zur Alloxurkörperfrage. D. Arch. klin. Med. **74.** 359. 1902.
289. v. Noorden, Diabetes mellitus, its pathological chemistry and treatment. p. 115. New-York 1905.

290. Maly, Zur Chemie des diabetischen Harns. Wien. med. W. **1862**. 310. — Gähtgens in Hoppe-Seylers med.-chem. Unters. S. 301. 1868 (nach Zitat). — Hofmann, Ueber Kreatinin im normalen und pathologischen Harn. Virchows Arch. **48**. 358. 1869. — Bouchardat, De la Glycosurie. Paris 1883. S. 20. — Senator, Diabetes. Ziemssens Handb. d. spez. Path. u. Ther. S. 436. 1878.
291. Bunge, Lehrb. d. phys. u. path. Chemie. S. 314. 1889.
292. Winogradow, Beitr. zur Lehre vom Diabetes mellitus. Virchows Arch. **27**. 533. 1863. — Stopezansky, Ueber Bestimmung des Kreatinins im Harn. Wien. med. W. **1863**. Nr. 21—25. — Senator, l. c. (Anm. 290).
293. Folin, Laws governing the chemical composition of Urine. Amer. Journ. Phys. 1. Febr. 1905.
294. Lehmann, Physiol. Chemie. **1**. 203. 1850.
295. Bouchardat, l. c. (Anm. 290). S. 17.
296. Lewin, Beitr. zum Hippursäurestoffwechsel des Menschen. Zt. klin. M. **42**. 388. 1901.
297. Landau, Ueber die N-Verteilung im Harn. D. Arch. klin. Med. **79**. 417. 1904. — Mörner, Zur Bestimmung des Harnstoffs. Skand. Arch. Phys. **14**. 297. 1903.
298. Satta, Bemerkungen über die N-Verteilung im Harn. Hofmeister's Beitr. **6**. 358. 1905.
299. Fischer und Bergell, Ueber die β-Naphtalinsulfoderivate der Aminosäuren. Chem. Ber. **1902**. 3779.
300. Plaut u. Reese, Ueber das Verhalten von in den Tierkörper eingeführten Aminosäuren. Ibid. S. 425. — Abderhalden, Abbau und Aufbau der Eiweißkörper. Zt. phys. Ch. **44**. 40. 1905. — Bergell u. Blumenthal, Ueber den Einfluß des Pankreas auf den Eiweißabbau. Pflügers Arch. **103**. 627. 1904. — Mohr, Ueber die Ausscheidung von Aminosäuren im diabetischen Harn. Zt. exp. Path. u. Ther. **2**. 665. 1906. — Embden u. Reese, Ueber die Gewinnung von Aminosäuren aus normalem Harn. Hofmeisters Beitr. **7**. 411. 1905.
301. Bergell u. Blumenthal, Ueber einen neuen Befund beim Eiweißabbau des Diabetikers. Zt. f. exp. Path. u. Ther. **2**. 413. 1905.
302. Bouchard, Sur les conditions pathogén. des albuminuries qui ne sont pas d'origine rénale. Gaz. méd. de Paris. **1892**. p. 475. — R. Schmitz, Ueber die prognostische Bedeutung und die Aetiologie der Albuminurie bei Diabetes. B. klin. W. **1891**. 373. — Grube, Ueber die verschiedenen Formen der beim Diabetes vorkommenden Albuminurien. XVI. Kongr. inn. Med. **1898**. 95. — v. Noorden. Zuckerkrankheit. S. 102. III. Aufl. Berlin 1901. — Aldehoff, in E. Külz' Klinische Erfahrungen über Diabetes mellitus. 449. Jena 1899.
303. Albertoni, Die Wirkungen und Verwandlungen einiger Stoffe im Organismus. Exper. Arch. **18**. 236. 1884. — Albertoni u. Pisenti, Wirkung des Azetons und der Azetessigsäure auf die Nieren. Ebenda. **23**. 393. 1887. — v. Jaksch, Epilepsia acetonica, ein Beitrag zur Lehre von den Autointoxikationen. Zt. klin. M. **10**. 362. 1886. — Dreschfeld, The Bradshawe lecture on diabetic coma. Brit. med. Journ. **1886**. Nr. 1338. — Baginsky, Ueber Azetonurie bei Kindern. Arch. Kind. **9**. 1. 1888. — Schwarz, l. c. (Anm. 235). — Ruschhaupt, Ueber Azetonglykosurie. Exper. Arch. **44**. 127. 1900.
304. Schupfer, L'albuminuria nel diabete ed il diabete renale. Il Policlinico. **7**. 1900.
305. Ebstein, Ueber Drüsenepithelnekrosen bei Diabetes mellitus. D. Arch. klin. Med. **28**. 143. 1881.
306. C. Külz, Zur Kenntnis der Komazylinder. Dissert. Marburg 1885. — Aldehoff, in E. Külz' Klinische Erfahrungen über Diabetes. Jena 1899. S. **449**.

— Sandmeyer, Ueber einige Untersuchungen mit Demonstrationen. X. Kongr. inn. Med. **1891**. 341.

307. Rumpf, l. c. (Anm. 210). — Lenhartz, Mikroskopie und Chemie am Krankenbett. S. 301. Berlin 1901. — Domansky u. Reimann, Ueber die Külzschen Zylinder. Zt. Heilk. **22**. II. 226. 1901. — Waldvogel, Die Azetonkörper. S. 259. 1903.

308. Naunyn, l. c. (Anm. 8). S. 293.

309. Leo, Ueber den Fermentgehalt des Urins. VII. Kongr. inn. Med. S. 369. **1888**. — Bendersky, Ueber die Ausscheidung der Verdauungsfermente. Virchows Arch. **121**. 554. 1890. — Stadelmann, Ueber den Pepsinfermentgehalt des normalen und pathologischen Harns. Zt. Biol. **25**. 208. 1889. — Grützner, Ueber Fermente im Harn. D. med. W. **1891**. Nr. 1.

310. Bouchardat, l. c. (Anm. 290). S. 38. — Minkowski, Ueber den CO_2-Gehalt des Blutes bei Diabetes mellitus. Mitteil. aus d. med. Klinik in Königsberg. **1888**. 174.

311. Rumpf, Ueber Diabetes mellitus. B. klin. W. **1895**. 669 u. 700.

312. Strauß u. Philippsohn, Ueber die Ausscheidung enterogener Zersetzungsprodukte. Zt. klin. M. **40**. 369. 1900.

313. Magnus-Levy, Ueber die Säurebildung bei der Autolyse der Leber. Hofmeisters Beitr. **2**. 261. 1902.

314. Cantani, Pathologie und Therapie der Stoffwechselkrankheiten. **2**. Berlin 1880.

315. Czapek, Beitr. zur Kenntnis der Oxalsäure beim Menschen. Prag. Zt. Heilk. **2**. 348. 1881.

316. Fürbringer, Zur Lehre vom Diabetes mellitus. D. Arch. klin. Med. **16**. 499. 1875.

317. Kisch, Oxalsäureausscheidung bei Diabetes mellitus. D. med. W. **1893**. Nr. 28.

318. Mohr und Salomon, Zur Physiologie und Pathologie der Oxalsäurebildung und -Ausscheidung. D. Arch. klin. Med. **70**. 501 u. 510. 1901.

319. Luzzatto, Ueber die Beziehungen zwischen Oxalsäureausscheidung und Glykosurie. Salkowski-Festschrift. S. 239. Berlin 1904.

320. Moraczewski, Ueber die Ausscheidung von Oxalsäure, Indikan und Azeton bei Diabetes. Zt. klin. M. **51**. 475. 1903.

321. Frerichs, Diabetes mellitus. S. 41. Berlin 1884. — Senator, Ueber Indikan- und Kalkausscheidung in Krankheiten. Ctb. med. W. **1877**. Nr. 20. — Naunyn, l. c. (Anm. 8) S. 175. — Fürbringer, l. c. (Anm. 316).

322. Mayer, Experimentelle Untersuchungen über Kohlenhydratsäuren. Zt. klin. M. **47**. 104. 1902.

323. Guiard, Duménil, L. Thomas, zitiert bei H. Senator, Ueber Pneumaturie. Virchow-Festschr. **3**. 319. 1891.

324. Müller, Ueber Pneumaturie. B. klin. W. **1889**. Nr. 41.

325. Schmitz, Cystitis als Komplikation von Diabetes. B. klin. W. **1890**. 515.

326. Külz, l. c. (Anm. 63). I. 31 ff. Hier und bei Gähtgens zahlreiche Literaturangaben.

327. Reale u. Velardi, Sul' eliminazione dello solfor neutro per le urine, ref. Boas Arch. **2**. 141. 1896.

328. Harnack u. Kleine, Ueber den Wert genauer S-Bestimmungen. Zt. Biol. **37**. 417. 1899.

329. Gähtgens, l. c. (Anm. 164). — Külz (Anm. 48). — Moraczewski (Anm. 42).

330. Rumpf, Ueber die Assimilationsgröße und den Eiweißumsatz beim Diabetes mellitus. B. klin. W. **1898**. 945.

331. Külz, l. c. (Anm. 63). — Moraczewski (Anm. 42). — Tenbaum (Anm. 272).

Das Blut.

332. Leichtenstern, Ueber den Hämoglobingehalt des Blutes. S. 58. Leipzig 1878. — Reinert, Die Zählung der Blutkörperchen. S. 200. Leipzig 1891. — Hayem, Du Sang. Paris 1889. — Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. S. 425. Berlin 1902. — Peiper, Spezifisches Gewicht des menschlichen Blutes. Ctb. i. Med. **1891**. 223. — Hammerschlag, Spezifisches Gewicht des Blutes in Krankheiten. Ibid. S. 825. — Copemann, Rep. on the spec. gravity of the blood. Brit. med. Journ. 1891. I. 161. — v. Jaksch, Ueber die Alkaleszenz des Blutes in Krankheiten. Zt. klin. Med. **13**. 350. 1888. — Ueber den N-Gehalt der roten Blutzellen. Ibid. **24**. 429. 1894. — Stintzing u. Gumprecht, Wassergehalt und Trockengehalt des Blutes. D. Arch. klin. Med. **53**. 265. 1894.

333. Jakuschewsky, Ueber die klinische Bedeutung der Beständigkeit der roten Blutkörperchen bei verschiedenen Krankheiten. Russ. med. Rd. **1904**. Nr. 6.

334. Meyer, Die klinische Bedeutung der Eosinophilie. Berlin 1905. S. 53.

335. Lécorché, Traité du diabète. p. 238. Paris 1877.

336. Rumpf, Zur Entstehung des Coma diabeticum. Sitz.-Ber. d. Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilk. 20. Jan. 1902. — Untersuchungen über Diabetes mellitus. Zt. klin. Med. **45**. 260. 1902. — Dennstedt u. Rumpf, Untersuch. über die chemische Zusammensetzung des Blutes und verschied. menschl. Organe. Mitteil. aus den Hamburger Staatskrankenanstalten. **3**. 1. 1900.

337. Magnus-Levy, l. c. (Anm. 240).

338. Grawitz, Klinisch-experimentelle Blutuntersuchungen. II. Teil. Zt. klin. Med. **22**. 411. 1893.

339. Landau, Klinische Untersuchungen über den osmotischen Druck des Blutes. D. Arch. klin. Med. **78**. 479. 1903.

340. Dennstedt u. Rumpf, Weitere Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung des Blutes etc. Zt. klin. M. **58**. 84. 1905 u. l. c. (Anm. 336). — Erben, Ueber die chemische Zusammensetzung des Blutes. Zt. f. Heilk. **1995**. 1.

341. Winterberg, Ueber den NH_3-Gehalt des Blutes. Zt. klin. Med. **35**. 417. 1898.

342. Jolles und Winkler, Ueber die Beziehungen des Harneisens zum Bluteisen. Exper. Arch. **44**. 464. 1900. — A. Jolles, Zur Bestimmung des Eisens im Blute. W. med. Pr. **1898**. Nr. 5.

343. Mitulescu, Beitr. zum Studium der Hämatologie. Ctb. i. Med. **1904**. Nr. 6.

344. Gumprecht u. Stintzing, l. c. (Anm. 1).

345. Rosin u. Jellinek, Färbekraft und Eisengehalt des menschlichen Blutes. Zt. klin. Med. **39**. 109. 1900.

346. Damaskin, Zur Bestimmung des Eisengehaltes des normalen und pathologischen Menschenharns. In Koberts Arbeiten. **7**. 40. 1891. — Hoffmann, Ueber die Bestimmung des Eisens im normalen und pathologischen Harn. Zt. f. anal. Chem. **40**. 73. 1901.

347. Ehrlich, zitiert bei Frerichs, Plötzlicher Tod im Coma diabet. Zt. klin. Med. **6**. 31. 1883. — Gabritschewsky, Mikroskopische Unters. über Glykogenreaktion im Blute. Exp. Arch. **28**. 272. 1891.

348. Hirschberg, Unters. über die Jodreaktion des Blutes. Zt. klin. Med. **54**. 223. 1904.

349. Lépine et Barral, Sur les variations des pouvoirs glycolytique et sacharifiant du sang 1891. C. R. Acad. Scienc. 28. Déc. **1891**. — Kaufmann, Sur le pouvoir sacharifiant du sang. C. Rend. Soc. Biol. **1895**. 130. — Ch. Achard et A. Clerc, Variations pathol. du pouvoir amylolytique du sérum sanguin. C. R. Soc. Biol. **1901**. 29. Juin.

350. Lépine et Boulud, Sur les leucomaines diabétogènes. C. R. Acad. Scienc. **1902**. 9. Juin. — Sur l'existence de leucomaines diabétogènes. B. klin. W. **1902**. 346.
351. Sweet, The Reactions of the blood in experim. diab. mell. Journ. of Med. Research. **10**. 255. 1903.

Lipämie.

352. Zaudy, Beiträge zur Lehre von der Lipämie und vom Coma diabeticum. D. Arch. kl. Med. **70**. 301. 1901. — Fischer, Ueber Lipämie und Cholesterämie. Virchows Arch. **172**. 30. 1903.
353. Bönninger, Ueber die Methode der Fettbestimmung im Blute. Zt. klin. Med. **42**. 65. 1901. — Rumpf, Ueber den Fettgehalt des Blutes. Virch. Arch. **174**. 163. 1903.
354. Schwarz, Unters. über Diabetes. D. Arch. klin. Med. **76**. 270. 1903.
355. Neisser und Derlin, Ueber Lipämie. Zt. klin. Med. **51**. 428. 1904.
356. Ebstein, Zur Lehre von der Lipämie. Virchows Arch. **155**. 571. 1899.
357. Stadelmann, Ueber Lipämie bei Diabetes mellitus. D. med. Woch. **1902**. V. B. Nr. 49. S. 349.
358. Cohnstein und Michaelis, Ueber die Veränderung der Chylusfette im Blute. Pflügers Arch. **65**. 473. 1897 und **69**. 76. 1898.
359. Pflüger, Die Resorption der Fette vollzieht sich dadurch, daß sie in wäßrige Lösung gebracht werden. Pflügers Arch. **86**. 1. 1901 (u. a. O.).
360. Hanriot, Sur la mécanisme des réactions lipolytiques. C. R. Soc. Biol. **1901**. 367 (u. a. O.).

Farbstoffreaktionen.

361. Williamson, Eine leichte Methode das Blut eines Diabetikers von dem Blute eines Nicht-Diabetikers zu unterscheiden. Ctbl. inn. Med. **1897**. Nr. 33. Ferner:
362. Bremer, An improved method of diagnosticating diabetes from a drop of blood. The New-York Med. Journ. 7. March. **1896**. — Die Diagnose des Diabetes mellitus aus dem Blute mittels Anilinfarben. Ctb. inn. Med. **1897**. Nr. 22.
363. Le Goff, Sur certaines réactions chromatiques du sang dans le diabète sucré. Paris 1897.
364. Hartwig, Ueber die Farbenreaktionen des Blutes bei Diabetes mellitus (Bremersche Reaktion). D. Arch. klin. Med. **62**. 287. 1899.
365. Lépine et Lyonnet, Sur la réaction de Bremer dans le sang diabétique. Lyon médical. **1896**. 7. Juni. — Marie et le Goff, Sur la réaction de Bremer. Sem. méd. **1897**. 170. — Patella e Mori, Reazioni chromatiche del sangue dei diabetici. Gaz. d'Osped. **1896**. 15. Nov. — Eichner und Fölkel, Ueber abnorme Blutfärbungen bei Diabetes mellitus. W. klin. Woch. **1897**. Nr. 46. — Loewy, Arbeiten über das Verhalten des diabetischen Blutes zu den Anilinfarbstoffen. Fortschr. Med. **1898**. 171. — Strauß, Ueber das Nebeneinander-Vorkommen von Idiotie und Diabetes mellitus. D. Arch. klin. Med. **65**. 610. 1900. — Schneider, Zur Bedeutung der Bremerschen Probe. Münch. m. W. **1899**. Nr. 25.

Der Speichel.

366. Jawein, Zur klinischen Pathologie des Speichels. Wien. med. Presse. **1892**. Nr. 15/16. — Robertson, The activity of the saliva in diseased conditions Journ. of path. and bact. **7**. 118. 1901.
367. Külz, l. c. (Anm. 63). II. 134. — Maly in Hermanns Handb. d. Phys. **5**. 2. S. 9. 1881. — v. Jaksch, Klin. Diagnostik. II. Aufl. S. 69. 1889. — Kühne, Physiol. Chemie. S. 24. 1868.

368. Fleckseder, Beobachtungen am gemischten Speichel von Gesunden und Kranken. Ctb. inn. Med. **1905**. 41.
369. Weyert, Uebergang von Blutzucker in verschiedene Körpersäfte. Du Bois Arch. **1891**. 187.
370. Schuman-Leclerq, Ueber den Einfluß der Nahrung auf die Azetonausscheidung. Wien. klin. W. **1901**. Nr. 10.
371. von Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. S. 249. 1893. — Nebelthau, Beiträge zur Kenntnis der Azetonurie. Ctb. inn. M. **1897**. 977.
372. Geelmuyden, l. c. (Anm. **244**). — Schwarz, (Anm. 246).
373. Magnus-Levy, l. c. (Anm. 240). — Geelmuyden, (Anm. **244**).
374. Lehmann, Physiol. Chemie. **1**. 98. 1850.
375. Limpricht, zit. nach Hoppe-Seyler, Lehrb. d. phys. Ch. S. 201. 1880.
376. Sticker, Bedeutung des Mundspeichels. S. 12. Berlin 1889.
377. Mosler, Ueber die Beschaffenheit des Parotissekretes bei Diabetes mellitus. Arch. f. Heilk. **5**. 228. 1864.
378. Sticker, l. c. (Anm. 11). S. 136.

Der Magen.

379. Honigmann, Ueber Magentätigkeit bei Diabetes mellitus. D. med. W. **1890**. Nr. 43.
380. Fouconnet, Ueber Magen- und Darmtätigkeit bei Diabetes mellitus. Thèse de Genève. 1904.
381. Riegel, Beiträge zur Diagnostik der Magenkrankheiten. Zt. klin. M. **12**. 426. 1887. — Krause, Ueber die Magenfunktionen bei Diabetes. Dissert. Giessen 1890. — Honigmann, l. c. (Anm. 14). — Gans, Ueber die Magenfunktionen bei Diabetes mellitus. Kongr. inn. Med. **9**. 286. 1890. — Fouconnet, l. c. (Anm. 15). — Rosenstein, Ueber das Verhalten des Magens bei Diabetes mellitus. B. klin. W. **1890**. 289.
382. von Noorden, Zuckerkrankheit. III. Aufl. S. 113. Berlin 1901.

Die Nahrungsresorption.

383. Traube, Ueber die Verdauung des Fettes bei Diabetes mellitus. Virch. Arch. **4**. 148. 1851. — Külz, l. c. (Anm. 63). **1**. 57. (Die Fäzes wurden nur gewogen.) — Block, Beobachtungen über die Einwirkung der Kost im Diabetes. D. Arch. klin. M. **25**. 470. 1880. (Betrifft Fettresorption.)
384. Voit u. Pettenkofer, l. c. (Anm. 146). — Hirschfeld, Ueber eine neue klinische Form des Diabetes. Zt. klin. M. **19**. 326. 1891. — Leo, Ueber die eiweißsparende Wirkung der Kohlenhydrate bei Diabetes mellitus. Kongr. inn. M. **11**. 195. 1892. — von Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. S. 389. 1893. — Weintraud, Ueber den Stoffwechsel im Diabetes mellitus. Bibl. Med. H. 1. Kassel 1893. — Dapper, Ueber den Einfluß der Kochsalzquellen auf den Stoffwechsel in v. Noordens Beiträge z. Path. u. Ther. des Stoffw. H. 5. 1904. — L. Strauß, Zur Kenntnis der Fettresorption im Diabetes mellitus. Dissert. Straßburg 1893.
385. Heller, Ueber Diabetes mellitus. Hellers Arch. 1852. S. 403. (Nach Zitat.) — Rößler, Ueber das Vorkommen von Zucker im Stuhl der Diabetiker. Zt. f. Heilk. **22**. II. 302. 1901. — Orlowski, l. c. (Anm. 217).
386. Deucher, Stoffwechsel-Untersuchungen bei Verschluß des Ductus pancreaticus. Korr. Schw. Aerzte. **1898**. 321 u. 361. — Schild u. Masuyama, Ueber die Behandlung der diabetischen Steatorrhoe mit Pankreaspräparaten. Zt. diät. Ther. **3**. 451. 1900. — Salomon, Ueber Fettstühle. XX. Kongr. inn. Med. **244**.

1902. — Zur Organotherapie der Fettstühle. B. klin. W. 1902. Nr. 3. — Weintraud, Die Bedeutung des quantitativen Stoffwechselversuchs für die Diagnostik. Die Heilkunde. 1898. 67. — Wegele, Zur Diagnose und Therapie des Pankreasdiabetes. Fortschr. Med. 20. 313. 1902.

387. Abelmann, Ausnutzung der Nahrung nach Pankreasexstirpation. Diss. Dorpat 1890. (Unter Minkowskis Leitung.)

388. von Noorden, Zuckerkrankheit. II. Aufl. 117. Berlin 1898. — Schild und Masuyama, l. c. (Anm. 21).

Die Eiweißfäulnis im Darm.

389. Blumenthal, Ueber Glykuronsäure-Ausscheidung. Engelmanns Arch. 1901. Suppl. 275. — Ueber Indoxylurie. Ebenda. 1902. 347. — Ueber die Ausscheidung von Indoxyl als Zeichen einer Stoffwechselstörung, Leyden-Festschr. 2. 267. Berlin 1902. — Blumenthal u. Rosenfeld, Ueber die Entstehung des Indikans im tierischen Organismus. Charité-Ann. 27. 46. 1902. — Lewin, Ueber die Bildung von Phenol und Indoxyl im intermediären Stoffwechsel. Hofmeisters Beitr. 1. 472. 1902.

390. Carletti, Sull' origine delle sostanze aromatiche nell' organismo. Arch. di farm. e Ter. 7. 323. 1899. — Reale, Sull' indicano e sull' acido glicuronico dell' orina e loro valore clinico. Nuova Riv. Clin.-Terap. 3. Nr. 5. — Gilbert et Weil, De l'indicanurie physiol. et expérim. chez l'homme sain. C. R. Soc. Biol. 7 juillet 1900. — Moraczewski, l. c. (Anm. 320).

391. Ellinger, Die Indolbildung und Indikanausscheidung beim hungernden Kaninchen. Zt. phys. Ch. 39. 44. 1903. — P. Mayer, Ueber Indoxyl-, Phenol- und Glykuronsäure-Ausscheidung beim Phloridzindiabetes. Hofm. Beitr. 2. 217. 1902. — Jaffé, Die Indikanurie und ihre praktische Bedeutung. Deutsche Klinik. 11. 219. 1903.

392. Otto, Das Vorkommen grosser Mengen von Indoxyl- und Skatolschwefelsäure im Harn bei Diabetes. Pflügers Arch. 33. 607. 1884. — von Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. S. 405. 1893. — Strauß u. Philippsohn, Ueber die Ausscheidung enterogener Zersetzungsprodukte im Harn bei konstanter Diät. Zt. klin. M. 40. 369. 1900. — Moraczewski, l. c. (Anm. 320).

393. Leo, Wesen und Ursache der Zuckerkrankheit. S. 109. Berlin 1900.

394. Straßer, Ueber Phenolausscheidung bei Krankheiten. Zt. klin. M. 24. 543. 1894.

395. Neuberg, Ueber die quantitative Bestimmung des Phenols im Harn. Zt. phys. Ch. 27. 123. 1899.

396. Lipetz, Ueber die Wirkung der v. Noordenschen Haferkur bei Diabetes mellitus, Zt. klin. M. 56. 188. 1905.

397. Schmitz, Ueber die Behandlung des Coma diabeticum. B. klin. W. 1890. 772.

398. De Dominicis, Sur la pathogénie du diabète. Arch. de méd. exp. 1893. 469. — Töpfer u. Freund, Beiträge zur experimentellen Erzeugung der Glykosurie. W. klin. W. 1899. Nr. 51.

399. Lépine, l. c. (Anm. 21). B. klin. W. 1905. — Leo, l. c. (Anm. 28). S. 107.

Zweites Kapitel.

Die Gicht.

Von

Carl von Noorden.

In meinem Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels, wo zum ersten Male seit langen Jahren alle über den Stoffwechsel bei Gicht gesammelten Tatsachen zusammengestellt und kritisch beleuchtet wurden, schrieb ich: „Die Literatur über Gicht ist eine ungeheure. Die Erscheinungen und der wechselvolle Verlauf der Krankheit sind oftmals meisterhaft beschrieben. Der Theorie der Krankheit haben erste Geister der Wissenschaft ihr bestes Streben gewidmet. Mit der geistigen Arbeit, die die Lehre von der Gicht absorbierte, steht die Kenntnis von den Stoffwechselvorgängen bei ihr in grellem Widerspruch. Es sind nur Einzelheiten und vielleicht nur nebensächliche Einzelheiten des Stoffwechsels, welche uns vertraut geworden sind.“

Seitdem ist eifrig über Gicht gearbeitet worden. Die Untersuchungen A. Kossel's über die Spaltungsprodukte der Nukleinsäure, die Ermittelung von engen Beziehungen zwischen Nukleinumsatz und Harnsäureausscheidung (Horbaczewski u. a.), die Entdeckung der chemischen Konstitution der Harnsäure und der übrigen Purinkörper (E. Fischer) gaben die Anregung, das lange vernachlässigte Gebiet genauer zu durchforschen. Viele neue Tatsachen wurden bekannt. Eine klare Einsicht in das Wesen der gichtischen Stoffwechselstörungen ist aber nicht erlangt. Die beiden letzten ausführlichen und vortrefflichen Darstellungen, die der Stoffwechselpathologie der Gicht gewidmet sind [O. Minkowski, H. Wiener (1)], enden mit dem Mißklang des „non ignoramus“. Der Zweifel, den ich vor 12 Jahren aussprach, ob die Harnsäure auch wirklich die Materia peccans bei der Gicht sei und ob nicht das eigentümliche Verhalten der Harnsäure bei Gicht, d. h. ihre Anhäufung im Blute und ihre Ablagerung in den Geweben, eine sekundäre Erscheinung sei, darf heute verstärkt wiederholt werden.

I. Der Energieumsatz.

Ueber den Energieumsatz der Gichtiker ist wenig bekannt; doch bestehen Hypothesen darüber, die von mancher Seite mit großer Zuversicht vorgetragen werden. Der Gichtiker habe einen „verlangsamten Stoffwechsel“, so lautet die Theorie. Von Badeschriften zweifelhaften Wertes abgesehen, tritt sie uns in wissenschaftlicher Form am schärfsten bei Ch. Bouchard (2) entgegen, sowohl in älteren wie in neueren Schriften. Die Theorie fußt auf der Tatsache, daß beim Gichtiker Harnsäure im Körper sich ansammelt, und auf der Hypothese, daß diese Harnsäure wegen Verminderung der Oxydationsenergie vor der Verbrennung zu Harnstoff bewahrt blieb. Wir besitzen über die Größe der Gesamtoxydation bei Gicht nur eine Untersuchungsreihe an 7 Patienten von A. Magnus-Levy (3): „die Sauerstoff-Zehrung des gichtisch erkrankten Menschen unterscheidet sich nicht von der des Gesunden (2,41 bis 4,33 ccm O^2 pro Kilo und Minute)“; es kam in den immerhin weit auseinander liegenden Zahlen das bekannte Gesetz zum Ausdruck, daß bei zunehmender Größe und Gewicht, namentlich mit zunehmendem Fettbestande die Werte pro Minute und Kilo abnehmen. Natürlich ist damit nicht ausgeschlossen, daß — wie W. Ebstein (4) meint — bestimmte oxydative Prozesse, vielleicht gerade die, welche sich auf Harnsäure erstrecken, eine Einbuße erleiden. Dies fände seine Analogie in dem Verhalten des Diabetikers gegenüber den Kohlenhydraten und den Azetonkörpern. Nur von „Verlangsamung des Stoffwechsels im allgemeinen“ darf man nicht mehr reden.

II. Der Eiweissumsatz.

Aeltere Angaben über die Stickstoff- und Harnstoffausscheidung der Gichtiker sind hier zu übergehen, da sie — ohne Kontrolle der Eiweiß- und Kalorienzufuhr — zu weiteren Schlüssen nicht berechtigten. Trotzdem knüpften sich mancherlei Hypothesen an die in der Luft schwebenden Zahlen[1]).

Den ersten sicheren Anhalt gaben die Untersuchungen v. Noorden's und L. Vogels (5). Bei ihren drei Kranken blieb längere Zeit hindurch die N-Ausscheidung wesentlich hinter der Einfuhr zurück. Die Unterschiede betrugen 1 bis 6 g am Tage. Dazwischen schoben sich bei dem einen Kranken Tage ein, wo 1 bis 4 g N mehr den Körper verließen, als die Nahrung enthielt. Ueberhaupt zeichnete sich die N-Ausscheidung, trotz gleicher Diät, durch Schwankungen aus. Im großen und ganzen war das Ergebnis: N-Retention und starker Wechsel von Tag zu Tag. Der Kalorienwert der Kost war nicht so hoch, daß Eiweißansatz zu erwarten war. Dagegen erinnerte das Verhalten der N-Elimination an die

1) Die ältere Literatur ist besprochen bei v. Noorden (6) und bei L. Vogel (5).

Erfahrungen bei Nierenkranken (cf. Bd. I, 978ff.). Wir mußten offen halten, ob die Besonderheiten der N-Ausscheidung, vor allem die N-Retention, Folge der Gicht oder Folge einer komplizierenden Nephritis waren; auf letztere wies freilich kein einziges Symptom hin (Verhalten der Gefäße, des Herzens, des Harns; dieser wurde täglich, oft mehrmals täglich auf Eiweiß untersucht).

Die Neigung der Gichtiker zu N-Retention wurde von anderen Forschern bestätigt [E. Schmoll, A. Magnus-Levy, H. Leber, Ch. Watson, B. Laquer, G. Zagari und D. Pace, F. Reach, H. Vogt, M. Kaufmann und L. Mohr, Th. Brugsch (7)]. Bei der Nachprüfung ergaben sich weitere interessante Einzelheiten und neue Fragen.

Wie es schon in den Versuchen von L. Vogel angedeutet war, erhärtete A. Magnus-Levy durch zahlreiche und schöne Beobachtungen, daß die N-Retention der Gichtiker keine dauernde ist, sondern von Perioden stärkerer N-Elimination abgelöst wird. Magnus-Levy fand während der akuten Anfälle viel höhere N-Werte, als der Nahrungszufuhr entsprachen; er führt sie — worin ich ihm beistimme — auf toxogenen Eiweißzerfall zurück. Welches Gift hier wirksam, bleibt noch unentschieden; wir könnten an die Harnsäure selbst denken, da F. Soetbeer und J. Ibrahim (8) nachwiesen, daß bei subkutaner Einverleibung von Harnsäure Steigerung der Eiweißzersetzung erfolgt, die durchaus den Charakter einer toxischen trägt. Doch ist es bedenklich, diesem Experiment schon jetzt eine große Tragweite für die Deutung der gichtischen Prozesse zuzusprechen. Erinnern wir uns aber des Gesamteindrucks, den der Gichtkranke zur Zeit schwerer Anfälle macht, insbesondere an die häufigen Temperatursteigerungen, so werden wir dazu gedrängt, die Mitwirkung irgend welcher Giftstoffe zu vermuten. Die von Magnus-Levy gefundene Tatsache, der vielleicht später eine große Bedeutung für die Gichttheorie zufallen wird, findet sich auch bei Zagari (9), bei Kaufmann und Mohr (10) und in einem Falle von Brugsch (7) bestätigt.

Dem erhöhten Eiweißzerfall im Gichtparoxysmus folgte dann eine Periode von N-Retention. Magnus-Levy deutete dies als Rekonvaleszenzerscheinung; die früher beobachteten oben erwähnten N-Retentionen, von denen er selbst einige weitere Beispiele beibringt, seien vielleicht auch nichts anderes als Eiweißansatz infolge von vorausgegangener schlechter Ernährung (außerhalb des Krankenhauses) oder infolge von Ueberernährung. Dies trifft sicher für einen großen Teil der Fälle zu; doch hatte schon Magnus-Levy Schwierigkeiten, alle seine Beobachtungen von diesem Standpunkt aus zu erklären, und erst recht ergaben sich solche bei Deutung der Versuche von H. Vogt und von Kaufmann und Mohr. Aus dem Vergleich der Stickstoffbilanz mit der des Phosphors wurde es wahrscheinlich, daß mindestens zum Teil und mindestens in gewissen Fällen das N-Defizit durch zeitweilige Stapelung N-haltiger Zerfallsprodukte des Eiweißes bedingt sei; welcher Art, müßte weiter untersucht werden. Daß es der Hauptsache nach Purinkörper seien, wie

O. Hager, O. Loewi, H. Vogt (11) annehmen, ist nach den kritischen Erörterungen Kaufmann's und Mohr's (10) sehr unwahrscheinlich. Denn die Mengen, um die es sich handelt (oft 2 bis 6 g N am Tage), sind dafür viel zu groß. Nur ein kleiner Teil davon könnte auf Harnsäure oder deren Vorstufen in Anrechnung gebracht werden.

Noch bemerkenswerter als die pathologische Steigerung des Eiweißumsatzes, die der akute Paroxysmus mit sich bringt, scheint mir die Beobachtung, daß ähnliche periodenweise Schwankungen der Eiweißzersetzung auch in den freien Intervallen und bei chronisch-atypischer Gicht vorkommen, ohne daß äußere Merkmale (Fieber etc.) darauf hinwiesen. M. Kaufmann und L. Mohr sahen bei zwei Kranken einige Zeit nach leichten akuten Anfällen starke N-Verluste (besonders ihre Beobachtung Nr. 41), obwohl die Nahrung N- und kalorienreich genug war, um N-Ansatz zu gewährleisten. Eine weitere Beobachtung spielte mir der Zufall in die Hand. Wir hatten einen Patienten mit chronischer Gicht (ausgeprägte Tophi, seit zwei Monaten kein Anfall, keinerlei Komplikationen) auf konstante purinfreie Kost gesetzt, um dann zu prüfen, wie eine Fleischzulage auf die Harnsäureausscheidung wirke. Als aber der Eiweißumsatz ein ungewöhnliches Verhalten zeigte (keine Temperatursteigerungen!), wurde zu dessen Studium die gleiche Kost noch längere Zeit aufrecht erhalten. Die Kost enthielt ca. 18 g Stickstoff und bot 45 Kalorien pro Kilo[1]). Der Patient (45 Jahre alt) nahm diese Kost schon zwei Tage vor Beginn der Harnanalysen.

Tag	Stickstoff	Harnsäure
3.	16,1	0,52
4.	16,9	—
5.	18,3	0,56
6.	20,1	0,71
7.	20,9	0,78
8.	17,9	0,59
9.	17,8	0,51
10.	15,9	0,43

Der nächste Anfall kam erst nach zehn Wochen. Die Beobachtung ist kaum anders zu deuten, als daß beim Gichtiker auch in anfallsfreien Zeiten (spezifische?) Giftstoffe vorhanden sind, deren schädlicher Einfluß auf die Eiweißzersetzung sich bald mehr bald weniger geltend macht — ähnlich wie es bei anderen chronischen Krankheiten auch der Fall ist; z. B. bei Leukämie, bei perniziöser Anämie, bei Morbus Basedowii etc.

Dieses eigentümliche Verhalten des Eiweißstoffwechsels, für das nicht nur die Ausscheidung des N, sondern auch die Ausscheidung der

---

1) Die Fäzes konnten leider nur einmal untersucht werden. Auf den Tag entfiel 1,8 g N. Das Aussehen des täglich einmal entleerten Kotes war normal. Die tägliche Nahrung bestand aus 2 Eiern, 2 1/2 Litern Milch, 200 g Weißbrot, 120 g Butter, 1 Apfel. Sie wurde nicht analysiert, was aber bei ihrer einfachen Zusammensetzung nicht schwer ins Gewicht fällt.

Phosphorsäure Zeugnis ablegt, und das sich teils im unmittelbaren Anschluß an die Paroxysmen, teils auch in anfallsfreier Zeit kundgibt, ist jedenfalls äußerst wichtig. Keine Theorie der Gicht darf es vernachlässigen. Es beweist uns, daß wir es mit einem toxischen Prozeß zu tun haben. Die unbekannten Gifte sind wahrscheinlich endogener Natur, wie beim Morbus Basedowii und wohl auch beim Diabetes mellitus — und nicht exogenen Ursprungs wie bei den Infektionskrankheiten. Mehr läßt sich noch nicht sagen.

Wie oben bemerkt, war eine von der Nahrung unabhängige N-Retention die erste auffallende Anomalie des N-Haushaltes, welche man fand. v. Noorden und L. Vogel (5), die sie entdeckten, und bald darauf E. Schmoll (7) hatten auf die überraschende Aehnlichkeit mit den Vorgängen bei Nephritis hingewiesen. Es war Wasser auf die Mühle derer, die eine Erkrankung der Nieren als Ursache der Gicht und insbesondere der Harnsäurestauung betrachten; doch konnten in jenen Fällen keine klinischen Zeichen der Nephritis aufgefunden werden. Es wurde zwar mit Recht von anderen betont, daß die Abwesenheit von Albuminurie nicht die Gegenwart einer Nephritis (Schrumpfniere) ausschließe. Aber das gleiche wiederholte sich in vielen anderen Fällen, die später veröffentlicht wurden (z. B. bei Magnus-Levy, H. Leber, Kaufmann und Mohr, H. Vogt u. a). Es wäre doch merkwürdig, wenn alle diese zahlreichen Patienten eine zu starker Stickstoffretention führende, also immerhin doch schwere Nierenerkrankung gehabt hätten, ohne daß Albuminurie oder andere Zeichen den klinisch wohlgeschulten Beobachtern dies verrieten. Anfangsstadien der Schrumpfniere, um die es sich höchstens gehandelt haben könnte, bringen übrigens solche N-Retentionen nie mit sich. Ich selbst habe bei allen auf meiner Klinik angestellten Untersuchungen über den gichtischen Stoffwechsel [F. Kraus, H. Leber, Kaufmann und Mohr (7)] sorgfältig darauf geachtet, Personen, deren Nieren nach Maßgabe von Harn, Herz, Arterien, Blutdruck etc. verdächtig waren, von dem Versuch auszuschließen. Andere scheinen dies gleichfalls getan zu haben. Natürlich wird bei dem häufigen Nebeneinander von Gicht und Schrumpfniere (cf. unten) oftmals Nephritis auf den N-Haushalt der Gichtiker Einfluß gewinnen. Ich meine, wir können aber jetzt schon sagen, daß auch die Arthritis urica selbst, ohne Mitwirkung von Nephritis das normale Gleichmaß der N-Ausscheidung stören kann. Natürlich ist dies nicht immer der Fall; es kommen auch ganz normale Verhältnisse vor, wie Zahlenreihen von Magnus-Levy, Kaufmann und Mohr, Brugsch, F. Soetbeer (12) dartun.

Von einer „Verlangsamung des Eiweißstoffwechsels“, die in älteren Schriften häufig angenommen wurde, und die auch in den Theorien E. Pfeiffer's (13) eine große Rolle spielt, darf man nicht mehr reden. Dagegen ist neuerdings die Frage aufgeworfen, ob nicht im besonderen der Nukleinstoffwechsel verlangsamt sei. Wir finden diese Frage schon in der Arbeit von Schmoll diskutiert; eingehender wurde sie von Vogt, Kaufmann und Mohr, Reach (7) ins Auge gefaßt. Zur Entscheidung

sollte die Untersuchung dienen, wie sich der Gichtiker bei Zufuhr von Nuklein verhielt. Bei dem Patienten Vogt's wurde von der Nukleinzulage die Phosphorsäure prompt ausgeschieden, vom Stickstoff blieb ein großer Teil im Körper zurück; seine Abgabe schleppte nach. Wie bedenklich es aber sein würde, hieraus allgemein giltige Schlüsse auf den Nukleinstoffwechsel der Gichtiker zu ziehen, lehrten gleich darauf die Untersuchungen von Kaufmann und Mohr (10). Sie wiesen auf Grund ihres reichen Beobachtungsmaterials nach, daß der Vergleich von N- und Phophorsäurebilanz überhaupt nicht geeignet ist, diese Frage zu lösen. Wichtiger erscheint mir die Feststellung, daß Gichtiker auffallend häufig bei Zufuhr harnsäurebildenden Materials (Nuklein) schwächer und träger mit Vermehrung der Harnsäure reagieren, als Gesunde (Vogt, Kaufmann und Mohr, Reach, Soetbeer). Nach des letzteren Untersuchungen läßt sich dies besonders schön nachweisen, wenn man nicht nur die Tagesmengen in betracht zieht, sondern auch die Stundenkurve der Harnsäureausscheidung studiert. Obwohl vereinzelte Beobachtungen anderes ergaben [Weintraud, Schmoll (15)], scheint die Abschwächung (bzw. Verlangsamung) der Harnsäureausscheidung (gegenüber dem Gesunden) nach jenen neueren und methodisch viel einwandsfreieren Untersuchungen doch die Regel, prompte Steigerung die Ausnahme zu sein. Das ist sicher ein äußerst wichtiger Befund, auf den wir noch mehrfach zurückkommen werden. Er zeigt qualitative oder quantitative Aenderungen im Abbau des Nukleins und zwar speziell seines Purinkernes an. Man darf hier nicht wieder auf „Insuffizienz der Nieren“ zurückgreifen, und damit die ungenügende Harnsäure-Elimination erklären wollen. Denn erstens lagen bei allen Kranken auf die sich die Versuche beziehen, keine Zeichen der Nephritis vor, und zweitens reagieren Kranke mit schweren Nierenveränderungen zwar nicht ebenso gut wie Gesunde, aber doch viel besser als die Gichtiker auf harnsäurebildende Nahrung (cf. unten und Band I, 986).

III. Die Verdauungsorgane.

1. Allgemeines Verhalten.

Es gibt Fälle von Gicht mit ausgesprochenen Störungen der Magen-Darmfunktionen. Dieselben stellen sich dar als Obstipation und Flatulenz, in anderen selteneren Fällen als Neigung zu schwer stillbaren Durchfällen. Beide, gesellt mit Uebelkeit und Appetitlosigkeit, gehen manchmal den Gichtparoxysmen zeitlich voran, so daß es den Eindruck erweckt, als ob sie mit der Auslösung des Gichtanfalles zu tun hätten. Manche Autoren legen auf diese zeitliche und die daraus abgeleitete ätiologische Verknüpfung großen Wert, z. B. K. Grube (16) und mit größerer Reserve auch Magnus-Levy (3) und Minkowski (1). Ich habe seit vielen Jahren bei Patienten und Freunden, die von typischen regulären Gichtanfällen betroffen wurden, diesen Fragen sorgfältig nachgeforscht (mindestens 30 Fälle) und konnte mit verschwindenden Aus-

nahmen feststellen, daß die Gichtanfälle ohne jegliche dyspeptische Vorboten zum Ausbruch kamen. Erst mit dem Eintritt des Gichtparoxysmus kam es zu Störungen, die sich aber weder in Bezug auf Intensität und Dauer, noch in Bezug auf Charakter von denen unterschieden, die man bei jeder Trübung des Allgemeinbefindens und insbesondere bei akutfieberhaften Zuständen antrifft. Andererseits ist nicht zu leugnen, daß man unter den Gichtikern auch viele „Magenkrüppel" antrifft. Die Gichtiker haben genügend Anlaß, Magen- und Darmstörungen zu bekommen. Abgesehen von den Medikamenten werden die Gichtiker auch diätetisch maltraitiert; weil ihnen — meist ohne Sinn und Verstand — dieses oder jenes verboten, gelangen sie zu einseitiger Ernährung, die Verdauungsstörungen, namentlich Darmträgheit nach sich zieht. Auch auf den für die Verdauungsorgane nachteiligen Einfluß sei hingewiesen, den der schematisch verordnete und regelmäßige Genuß von Alkalien (Natr. bicarb., Uricedin) und alkalischen Mineralwässern (Fachingen, Neuenahr, Vichy) manchmal ausüben. Viele Gichtiker verdanken ihren „schwachen Magen" den gleichen Ursachen, wie andere Magenkranke. Bei der Häufigkeit, mit der Verdauungsstörungen der verschiedensten Art vorkommen, und bei der Neigung so vieler Individuen, jede Trübung des Allgemeinbefindens mit Störungen der Verdauungsfunktionen zu beantworten, muß hier die sorgfältigste Kritik gefordert werden. Weittragende theoretische Schlußfolgerungen bezüglich der ätiologischen Bedeutung von Verdauungsstörungen für die Gicht aus den klinischen Tatsachen abzuleiten — wie in Wiederaufnahme alter Hypothesen K. Grube (16) und neuerdings F. A. Falkenstein (17) es taten — scheint mir nicht berechtigt.

2. Der Speichel.

A. Edinger (18), dem wir wertvolle Untersuchungen über die Bedeutung der Rhodanverbindungen für den tierischen Organismus verdanken, gibt an, bei harnsaurer Diathese fehle die Rhodanreaktion im Speichel, nach Darreichung von Rhodansalzen werde sie positiv, um nach etwa drei Wochen wieder zu verschwinden. Als typisch und regelmäßig kann ich den Mangel an Rhodanverbindungen im Speichel nicht gelten lassen. Von vier Patienten mit Gicht, deren Speichel ich in der Sprechstunde mit Eisenchlorid versetzte, hatten drei eine sehr deutliche Reaktion, beim vierten fehlte sie. Dieser Patient hatte erst kürzlich eine Quecksilberkur durchgemacht, und es ist etwas ganz gewöhnliches, daß nach solchen Kuren die Rhodanreaktion des Speichels lange Zeit hindurch versagt.

Ueber die Frage der Harnsäureausscheidung durch die Speicheldrüsen conf. unten.

3. Salzsäure-Sekretion des Magens.

Magnus-Levy (3) fand innerhalb schwerer Anfälle ein Versiegen der Salzsäureproduktion, bei leichteren Anfällen normale Verhältnisse. In chronischen Fällen fehlte es bei mäßiger Azidität häufig an freier

Salzsäure, wofür Magnus-Levy entweder die lange Dauer der Gicht als solche, oder den Alkoholismus verantwortlich machte. Grube (16) vermißte unter 7 Fällen schwerer chronischer Gicht viermal die Salzsäure. Ich selbst fand bei 4 Patienten im akuten Anfall keine freie Salzsäure — eine Erscheinung, die anderen fieberhaften Zuständen ja gleichfalls eignet —, zwischen den Anfällen, wie ich schon früher mitteilte, verschiedenes Verhalten, manchmal sogar Hyperazidität. Im Laufe der letzten beiden Jahre widmete ich der Frage, mit Rücksicht auf die Veröffentlichung Falkenstein's, besondere Sorgfalt. Ich hatte Gelegenheit, bei sechs robusten Gichtikern in mittleren Lebensjahren, ohne alkoholistische Antezedentien, Magenausheberungen nach Probefrühstück zu machen. Letzteres bestand aus 4 Zwiebacks und $^4/_{10}$ Liter Teeaufguß; die Ausspülung erfolgte 35—40 Minuten nach Beginn des Frühstücks:

		Gesamtazidität	Freie Salzsäure
1.		0,24 %	0,15 %
2.	a)	0,27 „	0,15 „
	b)	0,24 „	0,16 „
	c)	0,29 „	0,20 „
3.		0,18 „	0,08 „
4.		0,30 „	0,18 „
5.		0,25 „	0,12 „
6.		0,16 „	0 „

Salzsäuremangel[1]) scheint also der Gicht nicht als typisches Merkmal zuzukommen. Daß sich aber Salzsäuremangel als komplizierende Erscheinung (bei Magenkatarrh, allgemeinem Schwächezustand, cf. oben) der Gicht hinzugesellen kann, ist zweifellos.

4. Die Eiweißfäulnis im Darm.

Die Eiweißfäulnis im Darm kann im akuten Anfalle bedeutend erhöht sein, wenigstens fand Magnus-Levy (3) oft enorme Mengen von Indikan im Harn. Daneben trat bei Oxydation des Chromogens häufig ein roter Farbstoff auf, der leicht in Amylalkohol überging (Indigorot?).

1) Falkenstein meint, Salzsäuremangel sei das primäre Uebel bei Gicht, und in Abhängigkeit davon werde der Nukleinabbau und insbesondere die Harnsäureoxydation zu Harnstoff und Oxalsäure gehemmt. Daraus folge dann weiter Harnsäureüberladung des Körpers und Gicht. Salzsäuredarreichung begünstige den Harnsäureabbau und vermindere die Harnsäure des Urins, sie sei das natürliche und unfehlbare Heilmittel der Gicht. Auf die mit nur halbverstandenen physiologischen Tatsachen im grellen Widerspruch stehenden Deduktionen Falkenstein's (19) gehe ich nicht ein. Aber folgende Feststellungen sind seiner Hypothese entgegenzuhalten: 1. Es gibt zahlreiche krankhafte Zustände, wo es monate- und jahrelang an Salzsäure im Magen fehlt, und doch entsteht keine Gicht. 2. Es gibt zahlreiche Gichtkranke, die normale Mengen Salzsäure abscheiden. 3. Salzsäure, sogar in den höchsten zulässigen Gaben, an Personen verabfolgt, die unter gleichmäßiger Kost stehen, vermindert die Harnsäureausscheidung nicht oder höchstens vorübergehend auf 1—2 Tage; es kommen sogar vorübergehende kleine Steigerungen vor (eigene Untersuchungen).

Chronisch Gichtkranke schieden manchmal dauernd pathologisch vermehrte Farbstoffbildner aus. Oechsner de Coninck (20) scheint gleiches beobachtet zu haben, und auch Untersuchungen, die wir auf meiner Krankenabteilung anstellten, bestätigen die Angaben von Magnus-Levy. Immerhin sahen wir auch mehrfach typische und schwere Gichtanfälle, wo die Indikanreaktion innerhalb der normalen Breite ausfiel. Zwei Patienten J. Großmann's hatten verstärkte Indikanreaktion, so lange sie unter dem Einfluß von Fleischdiät standen. Beim Uebergang zur purinfreien Nahrung fiel das Indikan schnell ab.

5. Die Resorption der Nahrung.

Sehr merkwürdig sind die Resultate der Ausnützungsversuche. Schon die ersten Stoffwechseluntersuchungen bei Gicht, die L. Vogel (5) unter meiner Leitung anstellte, ergaben überraschend hohe N-Verluste durch den Kot, indem der Kot-N nur zweimal unter 7 Versuchen weniger als 10 % des Nahrungs-N betrug. Im ganzen sind durch L. Vogel, E. Schmoll, A. Magnus-Levy, H. Vogt, M. Kaufmann und L. Mohr (5 und 7) — wenn wir von den Fällen absehen, wo gleichzeitig Arzneien oder größere Mengen von Nuklein oder Thymus gereicht wurden — an 16 Gichtkranken 30 Ausnützungsversuche gemacht. Die Nahrung war in allen Fällen so zusammengesetzt, daß nicht mehr als 8—10 % des N hätten verloren gehen dürfen (cf. S. 58). Nur 5 Patienten hatten gute Resorption, d. h. der N-Verlust überstieg nicht 8 % der N-Aufnahme [10 Versuchsperioden][1]).

Bei 4 Patienten (4 Versuchsperioden) lag der N-Verlust zwischen 8 und 10 %, was noch nicht gerade als pathologisch zu bezeichnen ist. Man traf jene normalen und diese annähernd normalen Werte teils innerhalb, teils außerhalb von gichtischen Paroxysmen an.

Bei 10 Patienten (16 Versuchsperioden) betrug der N-Verlust zwischen 10 und 16 %, darunter in 9 Versuchsperioden mehr als 12 %. Von diesen Kranken hatten mehrere zu anderen Zeiten erheblich weniger Kot-N ausgeschieden. Die meisten hohen Werte entfallen auf gichtische Attacken, doch begegnen uns auch in den freien Intervallen und namentlich bei chronisch-atypischer Gicht pathologische Ziffern.

Da Vogel neben den abnormen N-Zahlen eine normale Fettresorption feststellen konnte (Fettverlust zwischen 5,01 und 7,32 % der Aufnahme), schlossen wir, daß die hohen N-Werte nicht der Ausdruck einer schlechteren Resorptionstätigkeit des Darms seien, sondern daß sie für eine besonders reichliche Sekretion der Darmsäfte Zeugnis ablegen, oder mit anderen Worten, daß nicht die Aufsaugung von N aus dem Darm-

1) Eine tabellarische Zusammenstellung aller Versuchsergebnisse findet sich bei Kaufmann und Mohr (l. c. S. 600). Dazu kommen neuerdings noch 2 Fälle mit guter Resorption, d. h. N-Verlusten unter 8 % (bei chronischer Gicht und bei anfallsfreier Gicht), und 5 Fälle mit ungünstiger Resorption (N-Verlust zwischen 9,5 und 12,4 %); letztere sämtlich im akuten Stadium [Th. Brugsch (7)].

rohr zu klein, sondern die Abgabe von N in dasselbe ungewöhnlich groß wäre. Wir mußten an die Aehnlichkeit des Befundes mit dem bei Nephritis erinnern. Auch bei dieser Krankheit haben v. Noorden und A. Ritter (22) niedere Fettausscheidung, aber häufig sehr ansehnliche N-Ausscheidung im Kote gefunden (Bd. I, S. 975). Woraus die in vermehrter Menge abgeschiedenen N-Substanzen bei Gicht bestehen, ist noch unbekannt. K. Petrén untersuchte den Kot auf Xanthinbasen (23); er fand die Tagesmenge bei einem Gichtiker normal, d. h. 62 mg (bei Gesunden zwischen 50 und 100 mg, im Mittel 68 mg).

Die Methode Petrén's war nicht ganz einwandsfrei. Er fällte die Basen mittels ammoniakalischer Silberlösung, nachdem die Fäzes durch Schwefelsäure aufgeschlossen waren; dabei konnten ihm die Purinbasen teilweise entgehen. Es wären neue Untersuchungen sehr wünschenswert. Dabei müßte man sich der besseren Methoden von I. Walker Hall oder von M. Krüger und A. Schittenhelm bedienen (24). Diese sind auf die Fäzes bei Gichtkranken noch nicht angewandt. Als Quelle für die Purinkörper der Fäzes kommt nach A. Schittenhelm im wesentlichen die Darmwand in Betracht, daneben die Bakterienleiber.

Kaufmann und Mohr (7) untersuchten noch speziell, ob nukleinhaltige Substanzen (Thymus) vom Gichtiker schlechter als vom Gesunden ausgenützt würden. Die Thymuszulage steigerte zwar den N- und P_2O_5-Verlust durch den Kot etwas, aber nicht wesentlich mehr als beim Gesunden.

Die endgültige Beantwortung der Frage, worauf die hohen N-Verluste im Kote der Gichtiker beruhen, muß noch vertagt werden. Vielleicht hängt die Erscheinung mit dem pathologischen Verhalten der Eiweißfäulnis zusammen (cf. oben), worauf Magnus-Levy schon hinwies.

Vor allem ist festzustellen, ob der Bakteriengehalt der Fäzes bei Gichtkranken abnorm hoch ist [Methode von J. Strasburger oder A. Schittenhelm und C. Tollens (25)]. Wenn dies der Fall, dürfte ein etwaiger höherer Purinbasengehalt des Kotes auch nicht überraschen, da, wie erwähnt, ein beträchtlicher Teil desselben auf Bakterien zurückzuführen ist.

IV. Ueber das Verhalten der Harnsäure bei Gicht.

1. Allgemeines.

Wir begegneten zwar schon einigen Anomalien des Stoffwechsels bei Gicht, denen vielleicht in Zukunft für die ganze Gichtfrage eine größere Bedeutung zukommen wird, als man jetzt erkennt, das wesentliche Interesse konzentriert sich aber doch auf die Harnsäure.

Die Untersuchungen über Harnsäure bei Gicht reichen, wenn man von den rein theoretischen Erörterungen früherer Zeit absieht, nur bis auf Sir A. Garrod zurück. Seine Harn- und Blutanalysen ergaben: der Gichtiker scheidet im Durchschnitt weniger Harnsäure aus als der

Gesunde, manchmal findet man nur Spuren im Harn. Die Verminderung ist besonders auffallend vor dem Anfall und im Anfall, später steigt sie wieder bis zu annähernd normalen Werten. Im Blute dagegen ist die Harnsäure zu jener Zeit vermehrt, wo sie im Harn vermindert ist.

Hierauf fußt die historisch bedeutsame Gichttheorie Garrod's (26): Die Niere des Gichtikers scheidet die Harnsäure nicht so schnell aus, wie sie gebildet wird; unter dem Einfluß gewisser, aber sehr verschiedener Umstände sinkt ihre Fähigkeit der Harnsäure-Elimination besonders stark. Es kommt zu Ansammlung von Harnsäure im Blute. Hat diese einen gewissen Grad erreicht, so erfolgt der Anfall: Harnsäure wird vikariierend in die Gewebe abgeschieden, wo sie später (unter Mithilfe der „Entzündung") zum Teil wieder oxydiert und gelöst werden kann. das Blut aber reinigt sich von Harnsäure. Eine Zeitlang halten Harnsäurebildung und -ausscheidung wieder annähernd gleichen Schritt, bis neue Störungen der Elimination sich anbahnen. — Bei der chronischen irregulären Gicht soll dagegen die Harnsäureausscheidung dauernd und mehr gleichmäßig (manchmal bis auf Spuren) vermindert sein.

Auf die Zahlen, die Garrod fand, ist heute kein Gewicht mehr zu legen; denn sie wurden mittels der Methode von Heintz gewonnen, die einen unberechenbar großen, oft den größten Teil der Harnsäure, nicht anzeigt. Unsere Betrachtungen haben daher vorbei an den Untersuchungen von C. G. Lehmann, Ranke, Braun, Lécorché, Cantani, Bartels u. a. (27), die alle auf Grund von Harnsäurebestimmungen nach Heintz im wesentlichen die Angaben von Garrod bestätigten, auf die exakten Untersuchungen der neueren Zeit überzuspringen — nicht ohne Bedauern, daß so viele redliche Arbeit verdienstvoller Männer wegen spät erkannter Mängel der Methode als vergeblich bezeichnet werden muß.

Als sichere Quellen der Harnsäure kennen wir

1. die Nukleinsubstanzen der zu Grunde gehenden Körperzellen und wie R. Burian (28) kürzlich zeigte — das Hypoxanthin der Muskeln. Der Purinkern — sowohl des Nukleins wie des Muskel-Hypoxanthins — wird wahrscheinlich im Körper selbst gebildet, durch welche Synthese, ist unbekannt. Den hiervon abstammenden Teil der im Körper und in den Ausscheidungen vorkommenden Harnsäure nennt man nach dem Vorgang von Burian und H. Schur: „endogene" Harnsäure. Ihr würde die etwa synthetisch gebildete Harnsäure zuzuaddieren sein. Direkte synthetische Harnsäurebildung spielt auch nach H. Wiener (29), der am lebhaftesten für sie eintritt, im Organismus der Säugetiere nur eine ganz untergeordnete Rolle. Neuerdings wird sie von Burian (28) überhaupt bestritten.

2. Die Nukleinsubstanzen und Purinbasen der Nahrung. Diesen Teil nennt man die „exogene" Harnsäure.

An dem Bildungsprozeß der Harnsäure sind Fermente beteiligt:

a) eine Nuklease, die die Nukleinsäure zu spalten vermag, so daß die darin enthaltenen Purinbasen (insbesondere Guanin und Adenin) frei werden [A. Schittenhelm (30)];

b) ein hydrolytisches Ferment, das desamidierend wirkt und Guanin in Xanthin, Adenin in Hypoxanthin überführt[1]);

c) eine Oxydase, die aus Xanthin und Hypoxanthin Harnsäure entstehen läßt: „Xanthinoxydase" [W. Spitzer, H. Wiener, A. Schittenhelm, R. Burian (32)].

Ob außer den enzymatischen noch andere Kräfte bei diesem Prozesse mitwirken, bleibt dahingestellt. Das hauptsächliche Endprodukt des Abbaues ist die Harnsäure. Sie herrscht im Blute und im Harn — und ebenso in gichtischen Ablagerungen — bei weitem vor, während man in den Gewebsauszügen Purinbasen, aber höchstens Spuren von Harnsäure antrifft. Ein Teil der Basen entgeht aber stets der Wirkung des oxydierenden Fermentes, so daß die Harnsäure überall, insbesondere auch im Harn von anderen Purinderivaten begleitet ist. Man hat dem Mengenverhältnis, in dem Xanthinbasen einerseits, Harnsäure andererseits im Harn auftreten, weittragende Schlußfolgerungen entnommen, die auch auf das Wesen des gichtischen Prozesses ein Licht werfen sollten [R. Kolisch (40)]. Diese Theorie konnte sich aber nicht halten (cf. unten).

Von den endogenen und exogenen Endprodukten des Purinstoffwechsels erscheint nur ein Teil im Harn; der andere Teil wird weiter zersetzt. In Bestätigung der alten Fütterungsversuche mit Harnsäure ist die harnsäurezerstörende Fähigkeit der Gewebe jetzt durch zahlreiche direkte Untersuchungen dargetan [Wiener, G. Ascoli, Schittenhelm, Burian u. A. (33); namentlich die Nieren besitzen diese Fähigkeit in hohem Grade (H. Wiener, A. Schittenhelm). Es ist neuerdings gelungen, wirksame Lösungen eines urikolytischen Ferments zu isolieren [Schittenhelm, Wiener (34)].

Das Zahlenverhältnis zwischen Bildung und Ausscheidung der endogenen Endprodukte des Purinstoffwechsels ist unbekannt. Wir kennen nur die Ausscheidungsgröße: 100 bis 200 mg endogener Purin-Stickstoff (entsprechend 300 bis 600 mg Harnsäure, erwachsener Mensch bei purinfreier Kost). Wie an anderer Stelle ausgeführt (cf. Bd. I, 122), wird dieser Wert durch die Individualität beeinflußt. Er ist aber für das einzelne Individuum außerordentlich konstant [Burian und Schur, Walker Hall, V. O. Sivén, Kaufmann und Mohr, E. W. Rockwood (35)]. Ob Menschen, die hohe Werte von endogener Harnsäure ausscheiden, mehr Purinkörper bilden oder von den gebildeten weniger zerstören, läßt sich noch nicht sicher entscheiden.

In bezug auf die exogenen Harnpurine ist die Frage besser zu beantworten. Von den Purinkörpern, die aus den Nukleinsubstanzen etc.

---

1) Ueber dieses Ferment hat sich zwischen Schittenhelm (30a) einerseits, W. Jones, C. L. Partridge und M. C. Winternitz (30b) andererseits eine Diskussion entsponnen. Letztere glauben zwei verschiedene Fermente: „Guanase" und „Adenase" (für Guanin- bezw. Adenin-Desamidierung) nachgewiesen zu haben. Es scheint aber A. Schittenhelm (31) der endgültige Nachweis gelungen zu sein, daß es sich hier nur um ein Ferment handelt, gegen das freilich Guanin widerstandsfähiger ist als Adenin.

der gewöhnlichen Nahrungsmittel nach theoretischer Berechnung hervorgehen können, erscheinen ca. 50 % im Harn wieder, größtenteils ($^{4}/_{5}$—$^{7}/_{8}$) als Harnsäure, zum kleinen Teil ($^{1}/_{8}$—$^{1}/_{5}$) als Alloxurbasen [Burian und Schur, J. Walker Hall (36)]. Sowohl Kaufmann und Mohr (l. c. S. 156 ff.), wie Magnus-Levy (Band I, S. 125) weisen mit Recht darauf hin, daß auch hier individuelle Faktoren eine Rolle spielen. Der oben genannte Wert von 50 % darf nur als Durchschnittszahl gelten. Obschon noch weitere Untersuchungen an einer großen Zahl von Individuen nötig wären, um die wahre physiologische Breite des Wertes kennen zu lernen — ich schätze sie nach eigenen Feststellungen auf 40—55 % — ist es aber doch auffallend und zweifellos gesetzmäßig, daß ca. 50 % als Mittelwert überall wiederkehren, auch in den jüngsten Arbeiten von C. v. Rzentkowski und von B. Bloch (36a).

2. Gichtische Harnsäureausscheidung bei unkontrollierter Nahrung.

Erwägt man die Tragweite dieser und anderer maßgebenden Faktoren, so kann es nicht Wunder nehmen, daß die gichtischen Eigentümlichkeiten der Harnsäure-Ausscheidung erst spät erkannt wurden. Als vor 12 Jahren mein Lehrbuch der Stoffwechsel-Pathologie erschien, mußte ich niederschreiben, daß es ein typisches Verhalten der Harnsäure-Ausscheidung bei Arthritis urica nicht gäbe; sowohl bei akuter wie bei chronischer Gicht kämen große und kleine Werte anscheinend regellos vor, jedenfalls mit zu großer Unregelmäßigkeit, um Besonderheiten darin zu erkennen.

Bis zu einem gewissen Grade trifft das auch heute noch zu. Wenn man die Zahlenreihen, die ohne planmäßige Berücksichtigung der Diät gewonnen sind, durchmustert, so findet man Werte, die zwischen $^{1}/_{2}$ und 1 g schwanken, genau wie bei gesunden Menschen [vergl. die alten Zahlenreihen von E. Pfeiffer, W. Ebstein und Sprague, L. Vogel, Magnus-Levy, W. His, L. Badt u. a. (37)]. Aus einmaligen oder selbst aus einer größeren Summe von Harnsäurebestimmungen kann niemand schließen, ob er es mit einem Gichtiker zu tun hat oder nicht. Wenn man die durchschnittlich bei Gesunden und die durchschnittlich bei Gichtikern gefundenen Werte vergleicht, so kommt man zu identischen Zahlen. Ueber Besonderheiten im akuten Anfalle cf. unten.

In richtiger Erkenntnis dieser Tatsache suchte E. Pfeiffer (38) der Harnsäurefrage bei Gicht eine neue Seite abzugewinnen durch Aufstellung der Begriffe: leicht und schwer ausscheidbare Harnsäure. Als „leicht ausscheidbar" bezeichnete er die Harnsäure des Harns, die beim Passieren eines Harnsäurefilters niedergerissen wurde. Diese Harnsäure sollte bei Gichtkranken auf Kosten der schwer ausscheidbaren vermehrt sein. Diese Prüfungsmethode, die ein hervorragendes diagnostisches Interesse beanspruchte, ist längst als unzulässig erkannt (39), und von der Theorie, die sich daran knüpfte, spricht heute niemand mehr. Nur für Entstehung und Lösung harnsaurer Nierenkonkremente, also einer

von Gicht weit abliegenden Krankheit, haben diese Fragen heute noch Interesse (cf. Kapitel Trinkkuren in diesem Bande).

3. Verhältnis der Harnsäure zu Purinbasen.

Auch eine weitere Eigentümlichkeit, auf die R. Kolisch (40) hinwies, hat sich nicht bestätigt. Kolisch verlegte die Harnsäurebildung in die Nieren; die Harnsäure soll dort aus den anderen Alloxurkörpern durch die spezifische Tätigkeit des Nierenepithels entstehen. Bei Gicht sei ebenso wie bei Nephritis (cf. Bd. I, 987) dieser Prozeß gestört; infolge dessen seien die Alloxurbasen im Harn der Gichtiker vermehrt, die Harnsäure absolut und relativ (d. h. im Verhältnis zu den Alloxurbasen) vermindert. Außerdem gebe der Stoffwechsel des Gichtikers zu erhöhter Bildung von Alloxurbasen Anlaß. Kolisch verwirft daher den Namen Harnsäurediathese, und bezeichnet die Gicht als „Alloxurdiathese". Ueber die Berechtigung dieses neuen Namens läßt sich diskutieren. Die Grundlage der Theorie, das Anwachsen der Alloxurbasen auf Kosten der Harnsäure im gichtischen Harn ist aber hinfällig geworden. Kolisch war durch eine ursprünglich begeistert aufgenommene, später aber als sehr ungenau erkannte Methode (Krüger-Wulff), die viel zu hohe Werte für Alloxurkörper gibt, zu seinen Schlüssen verleitet. Schon bald erhob sich Widerspruch gegen die Beweiskraft der Methode [G. Zülzer (41)], der sich in dem Vortrag von W. His (42) und in der anschließenden Diskussion zu einer allgemeinen Verwerfung der Methode und aller auf sie gegründeten Schlußfolgerungen steigerte. Seitdem dann Salkowski und Huppert eine neue eingehende Kritik der Krüger-Wulff'schen Alloxurbestimmung gegeben, und nachdem in den letzten Jahren eine bessere Methode in Anwendung gebracht wurde, stellte sich heraus, daß auch bei Gicht das Verhältnis von Alloxurbasen zur Harnsäure kein ungewöhnliches zu sein pflegt, und damit wurde die Kolisch'sche Theorie nach kurzer Daseinsfrist zu Grabe getragen.

Die folgende Tabelle gibt Zahlen wieder, die man mit zuverlässigen Methoden erhalten hat (42a).

Autor	Purin-N	Harnsäure-N	Harnsäure-N / Basen-N	Durchschn. aus Tagen	Stadium	Diät
Kaufmann und Mohr						
Beob. XX.	0,149	0,126	5,5		anfallsfrei	purinfrei
„ XXI.	0,140	0,130	14,0	6	„	purinfrei
„ XXII.	0,204	0,165	4,2	3	„	purinfrei
„ XXIII.	0,201	0,164	4,4	4	akutes Stadium	purinfrei
„ XXIV.	0,182	0,141	4,4	2	„	purinfrei
„ XXV.	0,161	0,131	4,4	6	„	purinfrei
Walker Hall						
Beob. IV.	0,064	0,057	8,1	6	chron. Gicht	purinfrei
„ V.	0,071	0,063	10,5	5	„	
Mittel	0,146	0,122	5,1			

Autor	Purin-N	Harn-säure-N	Harnsäure-N / Basen-N	Durchschn. aus Tagen	Stadium	Diät
Kaufmann und Mohr						
Beob. XLI.	0,301	0,261	6,5	4	akutes Stadium	purinhaltig
„ XLII.	0,240	0,214	8,2	3	„	
„ XLIII.	0,230	0,211	11,0	2	„	
„ XXXIX.	0,576	0,294	1,1	4	chron. Gicht	
„ XL.	0,449	0,304	2,1	3	„	
R. Benjamin						
Beob. 33.	0,0954	0,094	6,8	1	chron. Gicht	
„ 34—37.	0,436	0,374	6,0	4	„	

Als normales Mittel gelten für purinfreie Kost (erster Teil der Tabelle): 0,12—0,20 g Purin-N und 0,10—0,18 g Harnsäure-N; das Verhältnis von Harnsäure-N zu Basen-N schwankt zwischen 4 und 8 zu 1. Nur zwei der in obigen Tabellen verzeichneten Werte weisen ein erheblich engeres Verhältnis als diese Normal-Quotienten auf.

Die genaue Berücksichtigung der neugewonnenen Kenntnisse über die physiologische Harnsäure-Ausscheidung hat aber doch einige Eigentümlichkeiten aufgedeckt, die bei Gicht vorkommen. Leider ist die Zahl der brauchbaren Untersuchungen noch sehr gering, so daß vieles der Zukunft überlassen bleibt.

4. Harnsäure-Ausscheidung der Gichtiker bei purinfreier Kost.

Das Studium der Harnsäure-Ausscheidung bei purinfreier Kost ist von besonderer Wichtigkeit.

Tabelle (43):

Autor	Purin-N	Harn-säure	Durchschn. aus	Stadium der Krankheit
B. Laquer	—	0,213	6	chronisch
H. Strauß	—	0,362	6	„
J. Großmann	—	0,752	3	Anfall
„	—	0,619	5	„
„	—	0,522	6	„
E. Soetbeer	—	0,351	1	kleiner Anfall
„	—	0,279	3	chronisch
„	—	0,420	1	„
„	—	0,396	3	„
„	—	0,302	2	Anfall (ohne Fieber)
Th. Brugsch				
Ia. Anfälle	—	1,07	2	—
b. Intervalle	—	0,56	10	—
IIa. Anfälle	—	0,57	8	—
b. Intervalle	—	0,34	11	—

Autor	Purin-N	Harnsäure	Durchschn. aus	Stadium der Krankheit
Th. Brugsch				
IIIa. Anfälle	0,25	—	10	—
b. Intervalle	0,19	—	14	—
IVa. Anfälle	0,18	—	11	—
b. Intervalle	0,12	—	6	—
Va. Anfälle	0,21	—	8	—
b. Intervalle	0,16	—	4	—
von Noorden und L. Schliep	—	0,462	4	chronisch
von Noorden I	—	0,310	5	„
II	—	0,321	4	„
IIIa	—	0,675	2	Anfall
IIIb	—	0,397	2	anfallsfrei
IIIc	—	0,402	3	anfallsfrei (1 Jahr später)
Schliep I	—	0,396	5	im Intervall
IIa	—	0,416	3	chronisch
IIb	—	0,415	11	„
III	—	0,346	12	„
IV	—	0,449	4	„
V	—	0,578	3	„
VI	—	0,393	5	„
VII	—	0,522	7	Anfallsperiode
VIII	—	0,501	5	„
Kaufmann und Mohr	0,140	0,391	6	chronisch
(Beob. XLVII)	0,139	0,398	3	derselbe Patient vier Wochen später

Wie ein Blick auf die Tabelle lehrt, liegen die Werte zumeist innerhalb normaler Breite; doch läßt sich nicht verkennen, daß sie, abgesehen von den Anfallsperioden, sich eher der unteren, als der oberen Grenze nähern.

Leider sind nur wenige Untersuchungen über längere Zeiten durchgeführt. Kaufmann und Mohr fanden in anfallsfreier Periode etwas größere Schwankungen, als man sie bei Gesunden, unter purinfreier Kost, anzutreffen pflegt. In einem anderen Falle, der 3 Monate nach dem letzten und 6 Wochen vor dem nächsten Anfalle zur Untersuchung kam, begegnete ich gleichfalls ansehnlichen Schwankungen der ausgeschiedenen endogenen Harnsäure. Die Bestimmungen begannen erst am fünften Tage der purinfreien Kost:

0,521 g
0,328 „
0,361 „
0,298 „
0,487 „

0,561 g
0,472 „
0,444 „

Noch größer sind die Schwankungen in den Fällen von Brugsch, doch standen alle seine Patienten in dem Stadium gehäufter großer und kleiner Anfälle, die die Harnsäure-Ausscheidung vorwirkend und nachwirkend beeinflußen.

5. Harnsäure-Ausscheidung der Gichtiker bei purinhaltiger Kost.

Schwankungen der Ausscheidungen bei konstanter Diät.

Garrod hatte bekanntlich gelehrt, daß bei chronischer, atypischer Gicht die Ausscheidung der Harnsäure dauernd stark vermindert sei. Dies war ein Irrtum, wohl darauf zurückzuführen, daß ihm nur eine unzulängliche Methode zur Verfügung stand, und ferner darauf, daß Patienten mit chronischer Gicht in der Regel wenig Fleisch genießen. Wenn man aber den Patienten ebenso viel Fleisch und andere purinhaltige Substanzen gibt, wie gesunden Menschen, so unterscheiden sich ihre Harnsäurezahlen nicht wesentlich von einander. Trotzdem mögen — im Sinne Garrod's — gewisse Mengen von Harnsäure im Körper zurückbleiben. Denn eine Harnsäurezahl, die sich nur um wenige Zentigramm täglich von dem normalen Durchschnitt entfernt, wird uns immer noch als normal erscheinen. Durch tägliche Wiederholung der gleichen unbedeutenden Stauung können aber doch mit der Zeit ganz gewaltige Mengen von Harnsäure im Körper zurückbleiben — völlig ausreichend, um den vermehrten Harnsäuregehalt des Blutes und die Harnsäure-Ablagerung in den Tophi zu erklären. In der Tat sprechen nun einige Beobachtungen dafür, daß trotz anscheinend normaler Harnsäure-Elimination eine gewisse Retention vorkommen kann. In fand einige Male, wenn die Patienten bei völlig gleicher Kost verharrten, plötzlich an einem oder an zwei bis drei aufeinanderfolgenden Tagen die Harnsäure wesentlich höher, so daß 200 bis 250 mg mehr ausgeschieden wurden. In den beiden Fällen (im anfallsfreien Intervall), über die die Tabelle berichtet, enthielt die Kost außer purinfreier Nahrung täglich 400 g Ochsenfleisch (Rohgewicht). Die Harnsäure-Bestimmungen begannen erst am dritten Tag dieser Diät.

Tag	Fall 1	Fall 2
3	0,61 g Harnsäure	0,72 g Harnsäure
4	0,58 „ „	0,76 „ „
5	0,59 „ „	0,68 „ „
6	0,78 „ „	0,64 „ „
7	0,80 „ „	0,82 „ „
8	0,65 „ „	0,86 „ „
9	—	0,65 „ „
10	—	0,77 „ „

Es ist nicht ausgeschlossen, daß ungleicher Purin-N-Gehalt des Fleisches mitschuldig war; doch sind die Schwankungen zu groß, um dies als alleinige Ursache anzuerkennen. Auch stimmt die Erscheinung durchaus mit dem, was über die endogene Harnsäure gesagt wurde. Die N-Zahlen schwankten stark, da die Aufnahme der purinfreien Nahrungsmittel beliebig war.

Ich halte die spontanen Schwankungen der Harnsäureausscheidung, die im Verlauf der anfallsfreien Intervalle vorkommen, für wichtig. Sie zeigen uns den Weg, den die Behandlung einzuschlagen hat. Wir müssen anstreben, das, was zeitweise von selbst vorkommt und was offenbar zu einer gewissen Reinigung des Blutes von Harnsäure führt, auch willkürlich herbeizuführen. Nur von wenigen Stoffen sind sichere Einwirkungen auf die Harnsäure-Ausscheidung bekannt. Diese therapeutischen Gesichtspunkte im einzelnen zu besprechen, ist hier nicht der Platz. Nur einiger, besonders wichtiger Einwirkungen soll gedacht werden (45).

Alkalien lassen die Harnsäure-Ausscheidung der Gichtiker entweder unverändert oder vermindern sie; wesentliche Erhöhung ist sehr selten. Vergl. hierüber „Trinkkuren" in diesem Bande.

Beispiele:

B. Laquer: Endogene Harnsäure (im Mittel von 6 Tagen) = 0,213 g
Dieselbe Kost + 1 Flasche Fachinger Wasser
+ 15 g Natr. bicarb. (im Mittel von 3 Tagen) = 0,240 „

v. Noorden: Gicht mit leichtem Diabetes kompliziert. Konstante purinkörperhaltige Kost
ohne Alkali (3 Tage) . . . = 0,641 g Harnsäure,
mit 6 g Natr. bicarb. (2 Tage) = 0,580 „ „
ohne Alkali (2 Tage) . . . = 0,650 „ „

v. Noorden: Schwere Gicht mit fortdauernden, kleinen, fieberlosen Attacken, purinfrei ernährt
ohne Alkali (2 Tage) . . . = 0,652 g Harnsäure,
mit 6 g Natr. bicarb. (2 Tage) = 0,635 „ „

v. Noorden: Schwere Gicht, fortdauerd kleine Anfälle ohne Fieber. Ernährung purinfrei + täglich 150 g Ochsenfleisch (Rohgewicht)
ohne Alkali (4 Tage) . . . = 0,555 g Harnsäure,
mit 6 g Natr. bicarb. + eine
Flasche Fachinger (8 Tage) = 0,545 „ „
ohne Alkali (5 Tage) . . . = 0,566 „ „

W. His:

ohne Alkali	mit Alkali	Art und Menge des Alkali
0,49 g Harnsäure	0,43 g Harnsäure	12 g Natr. bicarb.
0,42 „ „	0,46 „ „	12 „ „ „
0,57 „ „	0,55 „ „	12 „ „ „
0,46 „ „	0,41 „ „	12 „ „ „
0,46 „ „	0,40 „ „	12 „ „ „

W. His:

ohne Alkali	mit Alkali	Art- und Menge des Alkali
0,58 g Harnsäure	0,26 g Harnsäure	0,2—1,0 g Lith. carbon.
0,46 „ „	0,41 „ „	0,2—1,0 „ „ „
0,46 „ „	0,43 „ „	0,2—1,0 „ „ „
0,62 „ „	0,46 „ „	0,2—1,0 „ „ „
0,65 „ „	0,60 „ „	0,2—1,0 „ „ „
0,27 „ „	0.23 „ „	0,2—1,0 „ „ „
0,57 „ „	0,42 „ „	0,2—1,0 „ „ „
0,58 „ „	0,38 „ „	Fachinger Salz (Sandow)

Salizylsaures Natron bringt eine vorübergehende kräftige Steigerung [J. Walker Hall (44)].

Alkohol (45) wirkt nicht gleichmäßig bei Gicht; einige Male wurden Senkungen der Harnsäureelimination beobachtet, z. B. von H. Leber: Vorperiode 0,212 g Harnsäure; Alkoholperiode 0,201 g; Nachperiode 0,266 g. Noch stärker war der Ausschlag in einem mit schweren Tophi ausgestatteten, aber zur Zeit der Untersuchung anfallsfreien, 50jährigen Gichtiker, den ich in der 4tägigen Alkoholperiode täglich 80 ccm Kognak nehmen ließ (purinfreie Nahrung):

(4 Tage) Vorperiode: 0,405 g Harnsäure,
(4 Tage) Alkoholperiode: 0,281 „ „
(2 Tage) Nachperiode: 0,412 „ „

Escheburg untersuchte bei drei Gichtkranken. Bei einer alten Frau, die äußerst geringe Harnsäurewerte hatte, war Alkohol ohne jeden Einfluß; bei einem alten Manne, im Stadium der chronischen inaktiven Gicht, verminderte sich die Harnsäure von 0,18—0,24 g (fleischfreie Kost) unter Einfluß von 50 g Alkohol auf 0,15—0,20 g. Bei einem 55jährigen Gichtiker, der neben purinfreier Nahrung 150 g Fleisch erhielt, stieg die Harnsäure nach 50 g Alkohol von 0,65 g auf 1,08 g (4tägige Perioden). Ob dieser Anstieg auf den Alkohol zurückzuführen ist, bleibt dahingestellt. Der Patient bot auch sonst auffallend starke Schwankungen der Harnsäure-Ausscheidung dar (bei purinfreier Kost 0,24—0,70 g als Mittelwerte aus mehrtägigen Perioden).

Schwach salinische Mineralwasser bringen auffallend häufig Steigerungen der Harnsäure; geprüft wurden Kissinger Rakoczy und Homburger Elisabethquellen (conf. Trinkkuren in diesem Bande).

Sämtliche Patienten, von denen hier die Rede ist, befanden sich in anfallsfreien Stadien der Gicht. Die teils spontan, teils auf Genuß von Mineralwässern etc. erfolgenden plötzlichen Steigerungen der Harnsäure haben ganz den Charakter einer kritischen Ausscheidung und scheinen auf vorausgegangene Retention hinzuweisen. Die Steigerungen erfolgen, ohne daß im äußeren Befinden des Kranken irgend eine Aenderung bemerkbar wird. Wenn man die spontanen Steigerungen der Harnsäure-Ausscheidung, die sich in den Verlauf der chronischen Gicht einschieben, nicht früher bemerkt hat, so beruht das offenbar darauf, daß man die

Patienten nicht lange genug bei völlig gleicher Kost beobachtete. Man gestattete ihnen zu viel Abwechslung; infolge dessen schwankte die Harnsäure auf und ab, und die natürlichen selbständigen Schwankungen entzogen sich der Entdeckung.

Ob die Schwankungen der Harnsäure sich stets mit den früher erwähnten Schwankungen des Stickstoffs verbinden, muß noch Gegenstand besonderer Untersuchungen werden.

6. Verhalten der Harnsäure bei Zulage von purinhaltiger Nahrung.

Eine weitere Eigentümlichkeit betrifft das Verhalten der Harnsäure bei Zufuhr von purinhaltiger Nahrung. Obwohl schon früher einige Beobachtungen darüber bekannt waren, hat doch erst F. Soetbeer (14) vor kurzem mit Nachdruck darauf hingewiesen, daß sich die Erhöhung der Harnsäure-Ausscheidung nach Zufuhr von Purinsubstanzen bei Gichtikern langsamer einstellt und daß sie auch nicht so hohe Werte erreicht, wie bei Gesunden. Es trifft freilich nicht immer in jedem Falle und in jedem Stadium der Krankheit zu, aber häufig genug, um zu lehren, daß im Körper des Gichtikers gewisse Schwierigkeiten für die Ausscheidung der Harnsäure bestehen.

Die Arbeiten von Kaufmann und Mohr, Soetbeer, Brugsch liefern nun in dieser Beziehung völlig überzeugendes Material. Die in folgender Tabelle aufgezeichneten Ergebnisse eigener Beobachtungen vervollständigen dasselbe. Der größte Teil dieser Untersuchungen wurde von meinem Assistenten L. Schliep ausgeführt. Nachdem der endogene Harnsäuregehalt festgestellt war, erhielten die Patienten an 2—3 Tagen eine gewisse Menge Ochsenfleisch, durchweg Filetfleisch, das für je 100 g Rohgewicht 0,03 g Purin-N = 0,09 g Harnsäure in den Harn liefern soll (an den Fleischtagen und an den folgenden 1—2 purinkörper-freien Tagen der Nachperiode). Der Purinbasen-Stickstoff kann vernachlässigt werden, da nach übereinstimmenden Erfahrungen Fleischzulage im wesentlichen nur die Harnsäure und nur ganz unbedeutend die Purinbasen vermehrt.

	Aus der Fleischzulage sollten im Harn erscheinen g Harnsäure	erschienen wirklich g Harnsäure	erschienen wirklich in %	Bemerkungen
I.	0,72	0,36	50	chronisch
II. a)	1,44	0,71	49	Intervall
b)	1,08	0,20	19	kurz vorher Anfall
c)	0,72	0,30	41	2 Wochen später
III.	1,08	0,84	80	chronisch
IV.	0,72	0,11	15	starke gichtige Gelenkschwellung
V.	0,72	0,42	58	chron. (seit 1/4 J. kein Anf.)
VI.	0,72	0,78	100	Tophi (seit Jahr. kein Anf.)

	Aus der Fleischzulage sollten im Harn erscheinen g Harnsäure	erschienen wirklich g Harnsäure	in %	Bemerkungen
VII.	0,72	0,27	37	fortdauernd kleine Anfälle
VIII.	0,72	0	0	fortdauernd kleine Anfälle
IX. a)	0,72	0,28	40	fortdauernd kleine Anfälle
b)	0,46	0,37	80	1 Woche später (geringere Purinzufuhr!)
X. a)	0,72	0,35	48	chron. (seit $^1/_2$ J. kein Anf.)
b)	0,72	0,68	94	18 Mon. später, inzwischen dauernd purinarme Kost ohne sonstige Behandl.; kein neuer Anfall
XI. a)	0,72	0,62	88	seit 2 Jahren kein Anfall
b)	0,72	0,24	33	18 Mon. später; 2 Mon. vor d. Bestimmung schwerer Anf.; kleine Nachzügler bis kurz vor d. Untersuch.
XII.	0,72	0,14	20	abklingender Anfall
XIII.	0,72	0,19	26	vor kurz. Anf. im Daumengelenk, Schwellung noch nicht gänzl. verschwund.

Die Tabelle, deren Material das bisher von anderer Seite veröffentlichte bei weitem übertrifft, zeigt, daß große Verschiedenheiten in der Reaktion des Gichtikers auf Purinkörper-Einfuhr bestehen. Manchmal läßt die Ausscheidung nichts zu wünschen übrig; derartige Beobachtungen finden sich schon bei W. Weintraud, A. Magnus-Levy, O. Rommel (45). Es kommt darauf an, nunmehr die Bedingungen festzustellen, welche gute und welche schlechte Harnsäure-Elimination veranlassen. Mit dem Vorbehalt, daß doch noch viele ergänzende Bestimmungen nötig sind, scheint mir folgendes aus dem bisher bekannten hervorzugehen.

1. Es kommen ganz spontan Zeiten guter und Zeiten schlechter Harnsäure-Ausscheidung vor.

2. In der zeitlichen Nachbarschaft von Gichtparoxysmen ist die Ausscheidung besonders stark verlangsamt und herabgesetzt (Perioden häufiger Anfälle, Tabelle Nr. IIb, IV, VII, VIII, IXa), cf. S. 160.

3. Auf kleinere Mengen Purinkörper-Einfuhr kann die Reaktion gut sein, während sie auf größere Mengen schlecht ist (Tabelle IXa und IXb).

4. Längere Darreichung purinarmer Kost scheint die Eliminationsfähigkeit für Harnsäure steigern zu können (Tabelle Xa und Xb).

v. Noorden und L. Schliep schlugen auf Grund dieser Gesichtspunkte vor, in jedem Falle von Gicht die Ausscheidbarkeit der eingeführten Purinstoffe zu prüfen und darnach die Menge der erlaubten purinhaltigen Nahrungsmittel (besonders Fleisch) zu berechnen. Das ist

eine Art Toleranzbestimmung, ähnlich wie man sie der Zumessung von Kohlenhydraten an Diabetiker zu Grunde legt. Da das Fleisch nicht ganz gleichmäßige Mengen von Purinstoffen enthält, wäre es theoretisch allerdings richtiger, abgewogene Mengen von Fleischextrakt oder von Nuklein für die Toleranzprüfung zu verwenden. Bei einschlägigen wissenschaftlichen Untersuchungen sollte man dies, der Anregung B. Bloch's folgend, in Zukunft auch tun. Für das praktische Bedürfnis reichen aber die Toleranzbestimmungen mit Fleisch aus.

Wer die primäre Ursache der gichtischen Harnsäurestauung in die Nieren verlegt (cf. unten), wird die Verzögerung der Harnsäure-Ausscheidung nach Purinzufuhr mit anatomischer Erkrankung der Nieren oder zum mindesten mit „funktioneller Niereninsuffizienz" erklären wollen. Dies ist nicht gerechtfertigt; denn Nephritiker reagieren selbst bei weit vorgeschrittener Krankheit viel prompter auf die Zufuhr von Purinsubstanzen als der Gichtiker. Einige von den Zahlen, die mein Assistent L. Schliep fand, sind im Band I, S. 988 mitgeteilt.

7. Die Harnsäure-Ausscheidung im akuten Gichtanfall.

Aus den zahlreichen früheren etwas konfusen Angaben über Harnsäure-Ausscheidung im Gichtanfall heben sich als erste, zu sicheren Resultaten führende Untersuchungen die von E. Pfeiffer hervor (46). Er betonte nachdrücklich und immer aufs neue, daß im akuten Anfall die Harnsäure des Urins keineswegs vermindert (Garrod), sondern häufig erheblich vermehrt sei: „paroxysmale Harnsäureflut". In den Zahlenreihen, die Ebstein und Sprague, L. Vogel bald darauf veröffentlichten (47), finden zich gleichfalls Beweisstücke dafür. Wenn Pfeiffer's Lehre nicht durchdrang, so war seine widersinnige Berechnungsart daran schuld; er bezog die gefundenen Harnsäurewerte auf 100 Kilo Körpersubstanz, statt ihre absolute Größe in betracht zu ziehen [Kritik bei von Noorden (48)]. Ferner verquickte er seine objektiven Befunde mit der von vornherein anfechtbaren und heute gar nicht mehr diskutablen Lehre von der „Ausscheidbarkeit der Harnsäure im Harnsäurefilter" (cf. S. 150) und mit anderen Theorien, die keinen Anklang finden konnten. Erst durch die Untersuchungen von W. His (49) und A. Magnus-Levy hat sich die „Harnsäureflut" im gichtischen Anfalle Anerkennung verschafft.

Obwohl in den Beobachtungen von His die Nahrungskontrolle keine zuverlässige war, und auch in den Beobachtungen von Magnus-Levy noch nicht dem Nukleingehalt der Nahrung die Aufmerksamkeit gewidmet war, welche wir heute bei allen Forschungen über Harnsäure verlangen müssen, war das Resultat doch ganz unzweideutig. Die Harnsäure-Ausscheidung erhob sich teils sofort, teils vom zweiten bis dritten Tage eines schweren Anfalles an um 2 bis 5 dg und mehr über den sonstigen Wert, und verharrte oft mehrere Tage auf abnormer Höhe. Gleichsinnige Beobachtungen finden sich, wie schon bemerkt, bei L. Vogel, Ebstein und Sprague, L. Badt, Ch. Watson u. a. (37). Wir finden

sie als feststehende und regelmäßige Tatsache registriert in den Arbeiten von Minkowski und von Wiener[1]).

Die an den Gichtanfall gebundene Steigerung ist, was besonders überzeugend wirkt, auch bei purinfreier Kost gefunden:

Beispiel von Th. Brugsch (7) bei purinfreier Kost (Fall Nr. II):

Anfall: 0,708 g und 0,675 g Harnsäure,
4 tägiges Intervall: 0,376 g (im Mittel),
Anfall: 0,618 g (1 Tag),
spätere Tage des Anfalls: 0,375 g (im Mittel aus 8 Tagen)
kleiner Anfall: 0,585 g (Mittel aus 2 Tagen).

Man hat diese paroxysmale Harnsäureflut als einigermaßen typisch zu betrachten, wenn auch Ausnahmen schon bekannt wurden [eine Beobachtung bei His, zwei andere bei Zagari (9) und Vogt (7)].

Dem Anstieg geht manchmal eine kleine, 1—2 tägige Senkung der Harnsäureausscheidung voraus. Dieses „erste Depressionsstadium" — wie man es genannt hat — ist aber keine regelmäßige Erscheinung; es fehlt öfters gänzlich und genügt allein nicht zur Erklärung der unmittelbar folgenden Harnsäureflut.

Viel regelmäßiger ist das dem Anstieg folgende starke Abfallen der Harnsäure-Elimination, man hat es als „zweites Depressionsstadium" bezeichnet; es beginnt manchmal noch während der Akne gichtischer Schwellungen oder gleich nach ihrer Rückbildung. In dieser Zeit liegt auch die Ausscheidung der exogenen Purinkörper besonders schwer darnieder, wie Brugsch aus den Tabellen von Mohr und Kaufmann (7) berechnet:

In ihrer Beobachtung XLI erhielt ein solcher Patient an 4 Tagen je 300 g Kalbthymus. Zu erwarten war eine Steigerung des Harn-Purin-N um insgesamt 1,2 g. In Wirklichkeit wurden davon nur 0,471 g ausgeschieden und auch diese nur verzögert.

In ihrer Beobachtung XLII waren 0,90 g N Mehrausscheidung zu erwarten (an 3 Tagen je 300 g Kalbthymus). Aber nur 0,187 g erschienen im Harn.

In den von akuten Attacken weiter abliegenden Zeiten waren die Ausscheidungsverhältnisse der eingeführten Purinsubstanzen viel günstiger (Beobachtung XXXIX und XL).

Wie schon erwähnt, genügt die manchmal unmittelbar dem Anfall vorausgehende Harnsäureverminderung nicht zur Deckung des im Anfall auftretenden Ueberschusses. Man müßte schon eine seit langer Zeit vorbereitete Stauung der Harnsäure annehmen. Sicheres wissen wir darüber nicht, aber vieles deutet doch auf eine solche hin.

Langvorbereitete Stauung und dann plötzliche Ausschwemmung war schon die Ansicht des Entdeckers der paroxysmalen Harnsäureflut, E.

---

1) Gewisse proportionale Beziehungen zwischen Größe der Harnsäureflut und Stärke des Anfalls waren unverkennbar (besonders in Fällen von Magnus-Levy und Brugsch).

Pfeiffer's. Er nahm an, daß aus irgend einem Grunde die Alkaleszenz des Blutes und der Gewebssäfte sich vermehre; dadurch werde Harnsäure in den gichtischen Niederschlägen gelöst; die gelöste Harnsäure veranlasse einerseits die gichtische Entzündung, andererseits die Harnsäureflut im Urin. Auch His sieht in vorausgehender Harnsäure-Retention die Ursache der paroxysmalen Harnsäureflut. Er hat sich freilich von der zweifellos unrichtigen Vorstellung, daß hier die Alkaleszenzverhältnisse des Blutes maßgebend seien, frei gemacht. Die Zeiten, in denen man die seltsamen Erscheinungen der Gicht durch Aenderungen der Blut- und Lymphalkaleszenz zu erklären dachte, sind gründlich vorüber und werden wohl kaum jemals wiederkehren (cf. S. 168). Viel näher liegt heute, an andere chemische Prozesse zu denken, die einen Einfluß auf Bindung und Lösung der Harnsäure haben. Ich komme darauf später zurück.

Oder die Steigerung der Harnsäureausscheidung ist gleichwertig mit derselben Erscheinung bei anderen, nicht-gichtischen, akuten, febrilen Zuständen, d. h. sie ist Folge des toxischen Eiweißzerfalls (S. 141), an dem auch die Nukleinsubstanzen des Körpers stets beteiligt sind.

Ich muß diese Frage aufwerfen, obwohl ich nicht glaube, daß sie bejaht werden kann. Denn nach den Zahlen von Pfeiffer, His, Magnus-Levy ist die Harnsäurevermehrung im gichtischen Anfall doch größer, als man sie bei entsprechend schweren fieberhaften Prozessen anderen Ursprungs findet. Hoffentlich werden spätere genauere Stoffwechseluntersuchungen, die neben der Harnsäure auch die Ausscheidung von N und P_2O_5 berücksichtigen, aufdecken, welchen Teil der Harnsäurevermehrung in der gichtischen Attacke man etwa auf toxischen Gewebszerfall und welchen Teil man auf den spezifisch gichtischen Prozeß beziehen muß.

Einstweilen scheinen alle Punkte, die wir besprachen, darauf hinzuweisen, daß bei Gichtkranken Harnsäureretentionen vorkommen und daß diese Retentionen sehr deutlich im akuten Anfall, weniger deutlich in den anfallsfreien Intervallen von gesteigerter Harnsäureausscheidung unterbrochen werden können.

8. Die Harnsäure im Blute.

a) Die im Blute gefundenen Harnsäurewerte.

Verfolgen wir die Stoffwechselprozesse einen Schritt weiter zurück, so finden wir zunächst die von Garrod entdeckte Vermehrung der Harnsäure im Blute. Die Entdeckung schien einstmals das Geheimnis der Gicht aufzuklären.

Die über den Harnsäuregehalt des menschlichen Blutes bekannten Tatsachen sind dürftig genug:

1. Im normalen Blut können höchstens Spuren von Harnsäure nachgewiesen werden (cf. Bd. I, 1030).

2. Bei Zuständen, die mit starkem Nukleinzerfall einhergehen, findet man Harnsäure im Blut, z. B. bei Pneumonie, bei Leukämie. Dahin

gehört auch die Ueberfütterung mit Thymus [W. Weintraud (50)], mit Fleischextrakt [H. Strauß (51)], mit Nuklein [B. Bloch (51b)], ja sogar nach starkem Fleischgenuß [H. Schur (51a)]. Die Erklärung liegt auf der Hand: es gelangt viel Harnsäure aus den zerfallenden Geweben, bezw. aus der Nahrung in das Blut und die Nieren können nicht schnell genug damit aufräumen. Die Werte sind oft höher als jemals bei Gicht; dennoch wird Harnsäure nicht abgelagert, selbst nicht bei der chronischen Harnsäureüberflutung des Blutes, die schwere Leukämie mit sich bringt.

3. Bei Nephritis ist gleichfalls die Blut-Harnsäure vermehrt (Garrod, v. Jaksch, cf. Band I, 1030). Hier ist sicher nicht verstärkter Zufluß, sondern Stauung durch Niereninsuffizienz die Ursache der Erscheinung. Da auch die kranke Niere, insbesondere die Schrumpfniere, große Mengen von Harnsäure ausscheidet und ihre Ausscheidung bei Zufuhr geeigneten Materials erheblich steigert (cf. Bd. I, S. 988), hat man anzunehmen, daß die Harnsäure des Blutes sich erst auf ein höheres Niveau einstellen muß, ehe die kranke Niere zu ihrer Abscheidung angeregt wird [Magnus-Levy (3)].

Obwohl die nephritische Harnsäureüberladung des Blutes Monate und Jahre hindurch dauert, kommt es in der Regel nicht zu Gicht. Ich werde diesen Punkt später noch einmal berühren.

4. Bei Gichtkranken ist die Harnsäure des Blutes in der Regel vermehrt. Es ist Garrod's bleibendes Verdienst, diese Tatsache trotz unvollkommener Hilfsmittel (sog. Fadenprobe) erkannt zu haben. Er ging allerdings zu weit, wenn er aus dem Ausfall seiner Reaktionen schloß, daß die Harnsäure vor dem akuten Anfall sich im Blute häufe und nach dem Anfall erheblich vermindert sei. In 5 quantitativen, allerdings nicht verläßlichen Bestimmungen fand Garrod (52) 25—30—50—11—175 mg Harnsäure in 1000 ccm Blut. Vereinzelte Blutuntersuchungen von G. Salomon (53) und 4 Blutuntersuchungen von G. Klemperer (54) ergaben gleichfalls Harnsäurevermehrung (44—67—88—91 mg Harnsäure in 1000 ccm Blut, Klemperer). Doch ließ sich aus allen diesen Analysen nicht erkennen, wie das Verhältnis zwischen Harnsäure in und außerhalb des Anfalles sich gestalte. Die ersten vergleichenden und zugleich umfangreichsten Untersuchungen verdanken wir A. Magnus-Levy (3) (34 Untersuchungen bei 17 Patienten). In 1000 ccm Blut waren 30 bis 80 mg Harnsäure. Die mittleren Werte waren 50—70 mg Harnsäure im Liter Blut, oder auf das Gesamtblut berechnet: 250—350 mg. Gesetzmäßige Schwankungen des Harnsäuregehalts, d. h. Erhöhung vor und in dem Anfall — wie Garrod und nach ihm Bence-Jones, Charcot, Ranke, Duckworth (55) lehrten und wie auch G. Salomon gefunden zu haben meinte — traf Magnus-Levy bei seinen sorgfältigen und maßgebenden Untersuchungen aber nicht an.

Auf das Material, das A. Haig (56) ihnen hinzufügen wollte, brauchen wir hier nicht einzugehen; denn seine Methode der Harnsäure-

bestimmung im Blute ist, wie schon A. P. Luff (57) betont hat, völlig unbrauchbar.

Die analytisch gefundene Konzentration reicht bei weitem nicht hin, um ein Ausfallen der Harnsäure zu erklären; denn das Lösungsvermögen des Blutserums für Harnsäure ist ungemein viel größer — sowohl beim Gesunden, wie beim Gichtkranken [G. Klemperer (54)]. Man hat Klemperer vorgehalten, sein Versuch beweise nichts; die Harnsäure sei vielleicht zerstört und nicht wirklich gelöst worden. Ein kleiner Versuch, den ich gleich nach Erscheinen der Klemperer'schen Arbeit anstellte, scheint darzutun, daß Lösung und Zerstörung nebeneinander hergehen können:

Klemperer setzte dem Serum eine abgewogene Menge Harnsäure zu, digerierte vier Stunden lang unter häufigem Umschütteln und wog die übrigbleibende Harnsäure. Ich fügte eine direkte Harnsäurebestimmung in dem so behandelten Blute hinzu. 160 ccm Serum, im ersten Beginn eines schweren Gichtanfalles gewonnen, würden in zwei Hälften geteilt. Die erste Hälfte enthielt 6,9 mg Harnsäure (= 86,2 mg im Liter). Die andere Hälfte wurde mit 302 mg chemisch reiner Harnsäure in der von Klemperer angegebenen Weise behandelt. Ungelöst blieben 150 mg, aus dem Serum wurden gewonnen 41 mg; es waren also 34 mg Harnsäure vom Serum gelöst worden und es enthielt jetzt 512,5 mg im Liter. Nicht wiedergefunden wurden 268 mg Harnsäure.

In einer späteren Mitteilung beschreibt G. Klemperer (58) Zerstörung der Harnsäure bei Mischung derselben mit Gesamtblut, es soll dabei Oxalsäure und Harnstoff entstehen. Andererseits fand H. Trenkner, daß Serum von Gesunden und Kranken keine Harnsäure löse; im Gegenteil büßt das Serum beim Stehen im Brutschrank an harnsäurelösender Kraft ein. A. Ritter hatte schon früher mitgeteilt, daß aus dem Serum schon gelöste Harnsäure sich wieder abscheiden könne (58a). Trenkner untersuchte kein von Gichtkranken gewonnenes Blutserum. Es ist vielleicht Zufall, vielleicht aber doch ein wichtiger Befund, daß in dem von mir im Gichtanfall entnommenen Blute das Serum eine stark lösende und zugleich stark harnsäurezerstörende Kraft aufwies.

A. E. Taylor (58b) bestimmte die Löslichkeit der Harnsäure im Ochsenblutserum und fand sie mit 1 : 1000 35 bis 40 Mal größer, als im destillierten Wasser. Hieran ist nicht die „Alkaleszenz" schuld, denn das Serum war absichtlich angesäuert worden und ferner ist ja das normale Blut überhaupt neutral; freie Kationen kommen darin nicht vor [P. Fränkel, G. Farkas, R. Höber (58c)]. Die Aufnahme der Harnsäure in das Blutserum änderte dessen elektrische Leitfähigkeit nicht, und hieraus schließt Taylor mit Recht, daß die Harnsäure nicht in einfacher Lösung sich befand, sondern in eine feste organische Bindung eingetreten sei (cf. S. 166).

Damit sind die Tatsachen, die wir über die Harnsäure des Blutes kennen, erschöpft. Wir kennen nicht einmal die wahre Natur der Harnsäure-Verbindungen, die im Blute kreisen. Ueber die hierauf bezüglichen theoretischen Vorstellungen vergl. unten.

b) Gicht und Nephritis.

Die Harnsäureverminderung im gichtischen Urin, welche bei Anwendung der alten Methode größer schien, als sie wirklich ist, die Harnsäureüberladung des Blutes bei Gicht und bei Nephritis, das häufige Zusammentreffen beider Krankheiten hat eine Reihe von Forschern veranlaßt, bei der Gicht ein Versagen der Nierenscheidekraft für Harnsäure anzunehmen — selbst in den Fällen, wo kein anderes klinisches Zeichen auf Nephritis hindeutet. In der Niere liege die primäre Ursache der Harnsäurestauung beim Gichtiker. So Garrod. Spätere Autoren gingen weiter als Garrod; sie sprachen nicht nur von Funktionsstörungen der Niere, sondern von anatomischer Erkrankung (inbesondere Schrumpfniere) als Vorbedingung der Gicht. Neuerdings vertreten besonders F. Levison und A. P. Luff, mit einer gewissen Reserve auch H. Strauß den gleichen Standpunkt (58a). Levison und Luff zeigten an einem großen Obduktionsmaterial (in Dänemark und England), daß man bei Schrumpfniere außerordentlich häufig auch dann harnsaure Ablagerungen in den Gelenkknorpeln finde, wenn intra vitam nichts auf Gicht Verdächtiges vorgelegen hatte. Allen Beiwerks entkleidet, heißt das: zunächst die Harnsäurestauung im Blute, dann weiterhin die übrigen Erscheinungen der Gicht sind Folgen einer primären Nierenerkrankung, in gewissen Fällen sind beide — Nephritis und Gicht — der klinischen Diagnose zugänglich, in anderen Fällen bleibt die Nephritis, in wieder anderen Fällen die harnsaure Diathese lange Zeit, vielleicht bis zum Ende des Lebens, klinisch symptomlos und unerkannt. Wir müßten dann darauf verzichten, die Gicht als besondere Krankheit in der Nosologie zu führen und hätten sie als Teilerscheinung — höchstens als Komplikation der Nephritis zu deuten. Diese natürliche Konsequenz aus der Garrod-Levison'schen Theorie zu ziehen, wird aber kaum jemand den Mut haben.

Die Zahlen von Levison und Luff beweisen zunächst nur, daß Nephritis und Gicht viel häufiger, als man früher annahm, beim gleichen Individuum vorkommen, und sie erinnern uns daran, daß gleiche Schädlichkeiten, besonders Alkoholismus und Saturnismus, aber auch Erblichkeit in der Aetiologie der beiden Krankheiten eine anerkannte Rolle spielen. Die Abhängigkeit der Gicht von der Schrumpfniere durch die Statistik beweisen zu wollen, geht aber nicht an — um so weniger, als jene statistischen Erfahrungen durchaus nicht für jedes Beobachtungsmaterial zutreffen. Minkowski (1) hat bei einem freilich noch kleinen Material vergeblich nach Harnsäureablagerungen in den Leichen bei typischer Schrumpfniere gesucht. C. Weigert hat auf meine Veranlassung bei dem großen Sektionsmaterial, das die Frankfurter Krankenhäuser ihm stellten, seit vielen Jahren stets die Metatarso-Phalangealgelenke bei Nephritikern eröffnet und hat nur ganz ausnahmsweise Uratablagerungen gefunden.

Ich lege diesen negativen Befunden eine viel größere Beweiskraft bei, als den vielleicht von örtlichen Verhältnissen beeinflußten positiven

Befunden Levison's und anderer. Wir lernen aus ihnen, daß dauernde Ueberladung des Blutes mit Harnsäure (Nephritis) durchaus nicht zu Gicht führen muß, und in der Regel nicht ohne Hinzutritt eines anderen, bisher unbekannten, spezifisch gichtischen Faktors Harnsäureablagerungen nach sich zieht.

Ausnahmen mögen vorkommen; über ihre Deutung vergl. S. 182.

c) Ursachen der Harnsäurevermehrung im Blute.

Bei Mehrbildung von Harnsäure war es nicht schwer, die Deutung für die Harnsäureüberladung des Blutes zu finden (cf. S. 161). Bei Gicht haben wir — vielleicht abgesehen vom akuten Anfalle (cf. S. 159) — keine Ursache, Ueberproduktion von Harnsäure anzunehmen. Wir ernähren die Gichtkranken in der Regel mit nukleinarmer Kost und wir finden — wiederum von vorübergehenden kurzen Perioden abgesehen (cf. S. 141, 154 und 178) — kein Zeichen gesteigerten Nukleinzerfalles (etwa gesteigerte Phosphorsäureabgabe).

Veschlechterung der Ausscheidungsbedingungen anzunehmen, liegt näher und läßt sich jedenfalls nicht mit so guten Gründen abweisen, wie die Lehre von Harnsäure-Ueberproduktion. Es bieten sich zwei Hypothesen:

1. Mit dem Eintritt der gichtischen Erkrankung werden die Nierenzellen durch unbekannte toxische Stoffe so beeinflußt, daß sie erst bei höherer Harnsäurespannung des Blutes diesem die Säure entnehmen können wie bei Nephritis [A. Magnus-Levy (3), Minkowski (59)].

Wir müßten eine Niereninsuffizienz eigner spezifischer Art annehmen, für die ein anatomisches Merkmal nicht bekannt ist. Solche Funktionsstörungen ohne anatomischen Befund sind uns heute geläufig; ich erinnere an das, was über die Pankreasfunktionen bei Diabetes gesagt wurde (cf. S. 42). Es geht nicht an, den Tatsachen Gewalt anzutun, und da, wo kein anderes klinisches Zeichen auf Nephritis hinwies (conf. S. 142), eine „latente Nephritis" als Ursache der gichtischen Erscheinungen, und insbesondere der Harnsäurestauungen zu diagnostizieren. Wenn eine auf Harnsäure gerichtete Niereninsuffizienz wirklich die Ursache der gichtischen Harnsäureüberflutung von Blut und Geweben ist, so muß dieselbe anderer Art sein, als bei gewöhnlicher Nephritis. Denn von den höchsten Graden der letzteren abgesehen, ist die Harnsäureelimination des Brightikers ungleich besser als die des Gichtikers (cf. Band I, S. 987).

Die spezifisch-gichtische Schädlichkeit könnte mit der Zeit über ihre erste Angriffsstelle hinausgreifen, und so zu dem klinischen Bilde der Gichtniere (anatomisch: eine Nierenschrumpfung) führen. Die Gicht erzeugt die Nephritis, nach dieser Anschauung; aber nicht umgekehrt! Die Nephritis, einmal vorhanden — gleichgiltig ob in Abhängigkeit von Gicht oder als selbständige Komplikation — kann dann weiteres zur Harnsäure-Ueberladung des Blutes beitragen. Ich erinnere an Diabetes mellitus. Dieser führt häufig zur Albuminurie und zählt auch echte

Nephritis zu seinem Gefolge; die Nephritis kann rückwirkend zur Erhöhung der Hyperglykämie beitragen (cf. S. 9).

2. Die Harnsäure kreist im gichtischen Blute in einer Verbindung, die sie weniger harnfähig macht. Das hat zuerst E. Pfeiffer (46) ausgesprochen; doch beging er den Fehler, allzu viel Gewicht auf die Alkaleszenzverhältnisse des Blutes zu legen. Mit anderer Begründung geht Minkowski darauf ein (60). Gleichzeitig mit Goto (61) wies er nach, daß die Harnsäure mit anderen Spaltungsprodukten der Nukleinsäure, insbesondere mit der Thymin- oder Nukleotinphosphorsäure Verbindungen eingehen könne. Dies wurde von His bestätigt (62). So gebunden, ist die Harnsäure nicht durch Säuren fällbar und entzieht sich dem Nachweis durch die gewöhnlichen Bestimmungsmethoden. Die Verbindung muß zuvor durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure zerlegt werden.

In solcher Form soll nun nach Minkowski die Harnsäure normaler Weise durch das Blut transportiert und den Nieren zugänglich gemacht werden.

Ob es wirklich Nukleinsäuren und ihre Derivate sind, die den Harnsäuretransport durch das Blut vermitteln, ist äußerst zweifelhaft. Die Zugabe von α-thymonukleinsaurem Natron zu intravenös injizierter Harnsäure erleichterte im Tierexperimente die Harnsäureausfuhr nicht [A. Schittenhelm und E. Bendix (63)]. Vor allem ist es niemand gelungen eine derartige Nukleotinsäure-Harnsäure-Verbindung im Blute nachzuweisen, obwohl eifrigst darnach gesucht wurde.

Trotzdem ist das Vorkommen irgend welcher organischer Harnsäure-Verbindungen im Blute und ihre Bedeutung für den Harnsäuretransport, sehr wahrscheinlich. Aus dem angesäuerten Urin läßt sich durch das Rotationsverfahren (W. His) die Harnsäure vollständig ausfällen: also ist die Harnsäure dort wirklich als solche vorhanden. Aus dem Blutserum (200 ccm) nach Nukleinüberfütterung wurden durch Analyse 8 mg, durch Rotation nur 4,3 mg Harnsäure gewonnen [B. Bloch (51b)]. Also ist ein Teil der Harnsäure fester — nicht salzartig — gebunden. Das Wie? — ist aber noch völlig unklar. Es ist sicher eine der wichtigsten Aufgaben der Gichtforschung dieser Frage Herr zu werden.

9. Die harnsauren Ablagerungen.

Gegenüber den Beziehungen der Gicht zu den Uraten des Harns und des Blutes, die sie mit anderen Krankheiten teilt, imponieren die bald geringen bald mächtigen Harnsäureablagerungen in Knorpeln, Gelenkkapseln, Sehnen, Muskeln, Haut etc. als echte Kinder der gichtischen Diathese. Diese Ablagerungen sind pathognostisch; wo sie vorhanden, ist die Diagnose der Gicht gesichert — vielleicht von einzelnen Ausnahmen abgesehen (cf. S. 182). Der Satz läßt sich aber nicht umkehren, denn es gibt typische Fälle von Gicht, wo Harnsäureablagerungen fehlen oder nur in Spuren vorhanden sind, sicher z. B. in den Anfangsstadien; der Mensch ist — oft schon lange — an Gicht erkrankt, ehe es zu

Ablagerungen kommt, die die Diagnose sinnfällig machen. Man darf wohl ohne weiteres die gichtischen Entzündungen an Gelenken, Sehnen und Muskeln im Prinzip als gleichwertig betrachten mit den reaktionslosen Tophi. Das eine ist ein akuter, das andere ein chronischer Prozeß. Die wichtigsten Tatsachen sind folgende:

1. Die Ablagerungen bestehen im wesentlichen aus Natriumbiurat (Wollaston 1797). Die Analyse zweier Tophi ergab folgende Zusammensetzung der Trockensubstanz [Ebstein und Sprague (64)]:

	1.	2.
Harnsäure	59,7	61,27
Gewebe	27,88	26,45
Na_2O	9,3	12,28
Ka_2O	2,95	—
CaO	0,17	—
MgO, Fe, P_2O_5, S	Spuren	unwägbar.

Die Ablagerungen haben gewisse Lieblingsstellen, unter denen die von gichtischer Entzündung befallenen Gelenke besonders hervorzuheben sind. Doch können sie fast an jeder Stelle des Körpers sich niederlassen; nur das Nervensystem scheint eine gewisse, wenn auch nicht absolute Immunität zu besitzen. Ueber die Häufigkeit ihres Vorkommens an den einzelnen Körperteilen sei auf die Lehr- und Handbücher der Pathologie und der pathologischen Anatomie verwiesen.

Als Ursache für die Bevorzugung der Knorpel betrachtete man die träge Saftzirkulation derselben. Neuerdings sind sehr wichtige und interessante Forschungen über die chemischen Beziehungen zwischen Harnsäure und Knorpelsubstanz veröffentlicht worden [M. Almagia, W. Pfeiffer (64a)]. Der Knorpel besitzt ein besonders hohes physikalisches und chemisches Absorptionsvermögen für Urate. Er ist in der Lage Urate, die man in die Zirkulation gebracht hat, anzuziehen. Wenn es richtig ist, was in diesem Kapitel mehrfach betont wird, daß bei Gicht Harnsäure-Retentionen vorkommen, so bringen uns die Entdeckungen Almagia's einen wesentlichen Schritt in der Erkenntnis der Ursachen der Uratablagerungen und ihrer Lokalisation voran.

2. Harnsäure ist ein heftiges, entzündungserregendes Gift für die Umgebung, aber nur dann, wenn sie in einer gewissen stärkeren Konzentration gelöst ist. Die soliden Nadeln des Natriumbiurats reizen die Umgebung nicht, sie wirken nur als Fremdkörper [W. Ebstein, J. v. Loghem (65)]. Als Allgemeinreaktion tritt Fieber auf [Soetbeer und Ibrahim (8)]. Uebereinstimmend mit der alten Lehre Garrod's sahen Freudweiler und W. His auch nach Injektion von Mononatrourat entzündliche Herde sich entwickeln (66), deren Verlauf und Ausgang die größte Aehnlichkeit mit akut-entzündlichen Gichtherden darbieten. Sie nehmen mit guten Gründen an, daß das injizierte Urat erst teilweise in Lösung gebracht werden müsse, bevor es die Giftwirkung entfalte. Hiermit nähern sie sich der Ebstein'schen Hypo-

these (cf. unten), deren erster Teil lautete, daß die in den Säften kreisende gelöste Harnsäure, bei lokaler Stauung, zu Entzündung und weiterhin zu Nekrose führe. Mit den giftigen Eigenschaften der Harnsäure läßt sich die Tatsache wohl vereinen, daß manchmal die von ihnen abhängigen lokalen Prozesse mit akuten heftigen Entzündungen und starker fieberhafter Reaktion einhergehen und andere Male sehr langsam ohne auffällige Erscheinungen, mit trägen Reaktionen des Gewebes sich entwickeln. Aehnliches sehen wir bei anderen Giften. Die Art des Gewebes, die Verhältnisse der Zirkulation, die Konzentration des Giftes, die Dauer seiner Wirkung, die Gewöhnung des Organismus, die Erzeugung von Gegengiften bedingen die Unterschiede. Einen Haken hat freilich die Theorie: es fehlt der chemische Nachweis größerer Mengen von Harnsäure in frischen gichtischen Entzündungsherden. Daß man Harnsäure in höchst verdünnter Konzentration in dem Exsudat gichtisch erkrankter Gelenke fand [Magnus-Levy (3)], genügt nicht; denn sie kommt in den verschiedenen Exsudaten und Transsudaten auch bei Leuten vor, die nicht im geringsten der Arthritis urica verdächtig sind [Naunyn, M. Pickardt (67)]. Es bleibt die Möglichkeit offen, daß ein anderer spezifischer Giftstoff der eigentliche Schädling ist [von Noorden, A. Likhatscheff (68)], und daß die Harnsäure entweder in den erkrankten Geweben entsteht (von Noorden) und infolge der chemischen Eigenart des Prozesses nicht in Lösung gehalten und fortgeschafft werden kann, oder daß sie durch die chemische Eigenart des Prozesses in den erkrankten Geweben aus den zirkulierenden Säften niedergeschlagen wird [G. Klemperer, H. Strauß — von Freudweiler bestritten (69)]. Dieser Einwand hat, wie ich gerne zugebe, einstweilen nur theoretische Bedeutung (cf. unten). Im Hinblick auf die sicheren Beziehungen der Harnsäure zu den gichtischen Lokal- und Allgemeinerscheinungen, im Hinblick auf den Nachweis der Harnsäure in späteren Stadien des Anfalles und im Hinblick auf ihre zweifellosen entzündung- und fiebererregenden Eigenschaften, klingt es fast gekünstelt, neben ihr noch einen zweiten Giftstoff als Entzündungserreger zu verlangen. Aber dennoch dürfen wir es nur als möglich, höchstens als wahrscheinlich bezeichnen, daß Harnsäure die wahre und zureichende Ursache der akuten und chronischen, lokalen, gichtischen, entzündlichen und trophischen Veränderungen sei.

3. Alle Versuche, die Abscheidung der Kristalle durch Aenderungen der Alkaleszenz des Blutes und der Gewebssäfte zu erklären, sind gescheitert. Ebenso unsicher sind die Beziehungen zur molekularen Konzentration. Die Auflösung der soliden Nadeln erfolgt gleichfalls nicht durch Aenderungen der Alkaleszenz, sondern durch Phagozytose und die damit zusammenhängenden fermentativen Prozesse.

Wenn ich hier Beziehungen zwischen den Anomalien der Gewebs- und Blutalkaleszenz und den Uratablagerungen ablehne, so bezieht sich dies zunächst — wie ich ausdrücklich bemerke — nur auf die Gicht des Menschen. Für diese liegt nicht der geringste positive Beweis für

das Hineinspielen solcher Beziehungen vor. Damit soll keineswegs bestritten werden, daß bei künstlichen Uratdepots (intramuskuläre Harnsäureinjektionen etc.) die Einfuhr von Säuren und Alkalien in den Körper eine wichtige Rolle für das Schicksal der injizierten Urate spielt [J. v. Loghem (69a)]: Harnsäure, dem Hund injiziert, verschwindet im Gewebe restlos. Der Hund bekommt aber Uratablagerungen an der Injektionsstelle, wenn man ihm viel $NaHCO_3$ darreicht; die Umwandlung wird, nach v. Loghem, durch leukozytenhaltiges Exsudat bewirkt. Anders beim Kaninchen; hier bilden sich aus injizierter Harnsäure Urate, gleichzeitige Salzsäuredarreichung verlangsamt oder verhindert aber diesen Prozeß. Für das Verständnis, das Werden und Vergehen der spontanen gichtischen Ablagerungen beim Menschen ist damit aber noch nichts gewonnen.

Was bestimmt nun die Harnsäure, sich bei der Gicht so ganz anders zu verhalten, wie in allen anderen Krankheiten. Der alten Schule lag es am nächsten, die Alkaleszenz der Säfte und der Gewebe in den Vordergrund zu schieben. Garrod, Cantani, E. Pfeiffer rechneten mit Verminderung der allgemeinen Blutalkaleszenz, Ebstein mehr mit lokalen Verschiebungen der Gewebsalkaleszenz. Am bemerkenswertesten und am besten durchdacht ist die Theorie Pfeiffer's (46): Verminderung der Blutalkaleszenz soll die Uratablagerungen veranlassen; wenn dann zu gewissen Zeiten die Blutalkaleszenz wieder steigt, wird Harnsäure in den Depots aufgelöst; die gelösten Urate veranlassen einerseits die lokale Entzündung, den Gichtanfall, andererseits die Harnsäureflut im Urin.

Ich glaube der erste gewesen zu sein, der sich nachdrücklich gegen die Ueberschätzung der Alkaleszenzverhältnisse des Blutes ausgesprochen hat (70).

Damals lagen nur spärliche Angaben über Blut- und Gewebsreaktion bei Gicht vor; sie hatten sowohl im akuten Anfalle [E. Pfeiffer (71)], wie bei chronischer Gicht [Jeffries, Drouin (72)] eher etwas hohe Werte für Alkaleszenz des Blutes gemeldet. Die späteren Untersuchungen (73) von Klemperer, Magnus-Levy, H. Strauß, Watson, Luff, A. Löwy haben in der Regel normale Verhältnisse, hier und da leichte Erhöhung, aber durchaus keine Verminderung der Blutalkaleszenz aufgedeckt. Auch bei vergleichenden Bestimmungen innerhalb und außerhalb des Anfalles ließ sich keine bemerkenswerte Abweichung vom normalen Verhalten erkennen [Magnus-Levy (3)]. Bei der einzigen Krankheit, die unbestritten lange Zeit mit herabgesetzter Blutalkaleszenz einhergeht — beim schweren Diabetes mellitus — kommen Uratniederschläge nicht vor, obwohl gerade hier wegen reichlicher Fleischnahrung und ferner wegen der den schweren Diabetes so häufig begleitenden Erkrankung der Nieren, nach der alten Theorie die denkbar günstigsten Bedingungen für Harnsäureausfall gegeben wären. Alles, was man über die Wechselbeziehungen zwischen Blutalkaleszenz und gichtischen Ablagerungen hypothesiert hat, schwebt haltlos in der Luft.

Dasselbe muß von den Beziehungen lokaler Alkaleszenzände-

rungen zu Harnsäureniederschlägen gesagt werden. Sie spielen in der Ebstein'schen Theorie eine große Rolle, und Mordhorst (74) knüpft an die Empfehlung alkalischer Mittel eine Bemerkung, die ich nicht unerwähnt lassen möchte, da sie einer — wie es scheint — weit verbreiteten Ansicht Ausdruck verleiht. Er sagt: „Daß die Körpersäfte in der Umgebung der Gichtablagerungen sauer sein müssen, geht aus der Tatsache hervor, daß Harnsäure und deren saure Verbindungen sich nur in saurer Flüssigkeit abscheiden." Nun bestehen ja die Nadeln in den gichtischen Ablagerungen tatsächlich aus saurem harnsaurem Natron, dessen Lösungsfähigkeit übrigens, wie inzwischen festgestellt ist, mit zunehmender Alkaleszenz des Mediums abnimmt. Aber es ist durchaus nicht richtig, daß die Umgebung dieser Ablagerungen sauer ist. Ich habe in mehreren Fällen den aus frisch angestochenen, ziemlich jungen Tophi auf leichten Druck ausquellenden Inhalt mit Lakmus- und mit Lakmoidpapier untersucht und fand ihn deutlich alkalisch. Dabei war das gewonnene Material mit sauren harnsauren Kristallen dicht durchsetzt [v. Noorden (75)]. Wir haben also die inzwischen vielfach bestätigte Tatsache, daß diese sauren kristallinischen Verbindungen sich im alkalischen Medium halten. An anderer Stelle sprach ich daher den Satz aus, daß die Uratablagerungen, wenn sie wieder verschwinden oder sich verkleinern — wie es ja häufig vorkommt — nicht der veränderten Alkaleszenz der Säfte, sondern nagenden Zellen zum Opfer fallen [v. Noorden (76)]. Dies ist inzwischen durch die schönen Untersuchungen von M. Freudweiler (66) und von E. Rindfleisch (77) experimentell erhärtet worden: die Lösung der abgelagerten Urate ist ein phagozytischer Prozeß. Nur die freie Harnsäure, die aber bei den gichtischen Ablagerungen außer Betracht ist, wird von der Gewebs- und Exsudationsflüssigkeit direkt gelöst [v. Loghem (77a)]. Dies stimmt gut mit der Erfahrung, daß auch Blutserum für freie Harnsäure lösende bezw. zerstörende Kraft besitzt (cf. S. 163).

Im Anschluß an die nicht mehr haltbaren Theorien, die das Ausfallen der Urate und weiterhin die ganze Entstehung der Gichtherde an die Alkaleszenzschwankungen knüpfen, ist der von W. Roberts (78), M. Mendelsohn (79) und neuerdings auch durch H. Strauß (51) vertretenen Lehre zu gedenken, nach welcher die Urate durch abnorm hohen Gehalt an Kochsalz oder an Stoffwechselschlacken verschiedener Art in den erkrankenden Geweben niedergeschlagen werden. Es ist freilich sicher, daß die Lösbarkeit der Urate und besonders der Harnsäure in hohem Maße von der molekularen Konzentration des Lösungsmittels abhängt [W. His und Th. Paul, G. Klemperer, v. Loghem u. a. (80)]. Zu weittragenden Schlüssen berechtigt dies nicht. Selbst wenn in gichtischen Herden molekulare Konzentrationen nachgewiesen wären, die in vitro die Urate aus wässerigen Lösungen aussalzen — was nicht der Fall ist — würde der molekularen Konzentration in der kolloidalen Beschaffenheit der Gewebsflüssigkeit ein starkes und seiner Größe nach einstweilen völlig unbekanntes Gegengewicht entstehen.

Vor kurzem veröffentlichte H. Kionka (80a) in Verbindung mit E. Frey breit angelegte Arbeiten, in denen er der Amidoessigsäure eine wesentliche Rolle bei der Entstehung harnsaurer Ablagerungen zumaß. Es würde zu weit führen, darauf einzugehen, umsomehr, als wesentliche Stützen der Kionka'schen Hypothese schon ins Wanken gekommen sind. Er berief sich u. a. auf den Nachweis von Glykokoll im Gichtikerharn [A. Ignatowsky (80a)]; dieser Befund hat inzwischen seine Bedeutung wieder verloren, cf. S. 176 [A. Lipstein, G. Fossnar (80a)]. Auch chemische Gründe sind von berufener Seite der neuen Theorie entgegengehalten worden [E. Abderhalden und A. Schittenhelm (80a)]. Betreffs der Theorie Kionka's muß auf seine Originalarbeiten verwiesen werden.

Während die Rückbildung der Harnsäureablagerungen durch phagozytische Vorgänge genügend klargestellt ist, wissen wir leider nichts bestimmtes über das theoretisch wichtigste Stadium, d. h. über die ersten Anfänge der gichtischen Lokalerscheinungen. Ebstein nimmt bekanntlich an, daß die Harnsäure zunächst in gelöstem Zustande vorhanden sei, in diesem Zustande Entzündung und Nekrose verursachend, und daß die Natriumbiurat-Nadeln sich erst später in das zerstörte Gewebe ablagern. Ohne vorausgegangene Nekrose keine Uratniederschläge, so lautet seine Lehre. Dies ist — trotz des Rettungsversuches von E. Schreiber und Zaudy (81) — durch G. Riehl, L. Aschoff, M. Freudweiler, neuerdings[1]) auch durch Fr. Rosenbach und Litten widerlegt (82). Sie trafen Uratnadeln auch in ganz gesunden Geweben (in der Umgebung von Tophi, in den Nieren). Wenn dies Ebstein entging, so war wohl seine Präparationsmethode daran Schuld, bei der Urate in Lösung gingen und sich dem Nachweis entzogen.

Neuerdings ist übrigens zweifelhaft geworden, ob die Nekrose in gichtischen Tophi überhaupt eine so große Rolle spiele, wie man nach Ebstein annehmen mußte. Es scheint sich mehr um sekundäre Druckatrophie, durch die Konkremente veranlaßt, als um Gewebstod zu handeln [Minkowski, K. A. Krause (83)]. Die Nekrosen, wenn auch zweifellos vorkommend (Fr. Rosenbach), spielen eine untergeordnete Rolle.

Gegen die Ebstein'sche Annahme, daß die Harnsäuredurchtränkung stets das Primäre, die Uratabscheidungen das Sekundäre seien, sprechen auch klinische Tatsachen. Wir sehen oft Tophi ohne jede Reaktion langsam wachsen; sie reichen mit ihren Ausläufern — wie Riehl und Aschoff zeigten — in völlig gesundes Gewebe hinein. An den Grenzen der Herde finden Verschiebungen statt; bald überwiegt die Resorption, bald der Zuwachs. Dann kommt eine akute oder subakute Entzündung — manchmal ohne äußere Veranlassung, manchmal nach einem Stoß

---

1) Schreiber und Zaudy meinen, daß die im gesunden Gewebe, an der Peripherie des Gichtherdes etc. gefundenen Kristalle als agonale oder postmortale Bildungen anzusehen seien. Litten und Fr. Rosenbach wiesen aber an den Kristallen Riesenzellen und Lymphozyten nach („Urophagen").

oder einer Ueberanstrengung etc., manchmal nur einen Herd, manchmal viele zugleich oder nacheinander betreffend. Nach ihrem Ablauf sind die Tophi kleiner, oft ganz verschwunden. Wenn Vergrößerungen des Herdes zurückbleiben, sind sie mehr auf diffuse Schwellungen der Umgebung, als auf den eigentlichen Tophus zu beziehen. Der Tophus wächst erst später langsam von neuem. Dies alles spielt sich an günstig gelegenen Stellen, leicht nachweisbar, unter unseren Augen ab. Es kommen freilich auch andere Arten des Verlaufs vor — wenigstens scheinbar: An einer vorher „gesunden" Stelle ist die lokale Entzündung das erste krankhafte Symptom; nach ihrem Ablauf wächst ein Tophus. Diese keineswegs seltenen Fälle dienten Ebstein als Stütze. Er kann aber nicht den Einwand widerlegen, daß an jener Stelle schon vorher eine diffuse reaktionslose Uratinfiltration bestanden hat, die der Beobachtung ebenso unzugänglich war, wie es die zweifellos vorhandenen Uratablagerungen im Großzehengelenk während der anfallsfreien Intervalle zu sein pflegen. Nach Ablauf der Entzündung wächst dann das Depot, begünstigt durch die Gewebsveränderungen, die sie hinterläßt.

Bei der völligen Unkenntnis über die anatomischen Anfangsstadien der akuten Paroxysmen läßt sich die Frage natürlich nicht sicher entscheiden. Wahrscheinlich aber ist, daß Ablagerungen von Uraten schon vor dem Anfall stattgefunden haben müssen, wobei man Ebstein gerne zugeben wird, daß im unmittelbaren Anschluß an starke lokale Entzündungen die Bedingungen für Ausscheidungen besonders günstig sein können; daß dies nicht immer der Fall, wurde schon erwähnt.

Ueberschauen wir das Gesagte, so ergibt sich:

Die Gründe für die Ablagerung der Urate sind völlig unbekannt.

Unbekannt ist ferner, ob die Harnsäure in den Herden autochthon entsteht oder aus dem Blute stammt. Das letztere ist, in Anbetracht der oft bedeutenden Größe der Ablagerungen und des oft sehr schnellen Wachstums, wahrscheinlich. Eine nebenhergehende autochthone Bildung wird dadurch aber nicht ausgeschlossen.

Die Uratnadeln können in ein Gewebe abgeschieden werden, das vom Standpunkt der mikroskopischen Anatomie aus als völlig gesund bezeichnet werden muß. Ob das Gewebe auch chemisch gesund war, muß bezweifelt werden.

Die Aufsaugung der Urate geschieht durch Phagozytose. Ob daneben andere chemisch-fermentative Prozesse eine Rolle spielen, steht dahin. Ueber die Mitwirkung von Alkaleszenzveränderungen ist, soweit gichtische Erkrankungsherde in Frage kommen, nichts bekannt.

Es liegt nun nahe, mit E. Pfeiffer weiter zu schließen: Wenn aus irgend einem Grunde eine schnelle Lösung der abgelagerten Urate eintritt, kommt es durch die Giftwirkung ihrer (zunächst intrazellularen) Lösung zum lokalen Paroxysmus und weiterhin zur fieberhaften Reaktion des ganzen Organismus. Ob dieses der wahre kausale Zusammenhang oder ob nicht Uratlösung, örtliche Entzündung, allgemeine Reaktion

gemeinsame Folgen eines spezifisch-gichtischen, chemischen Prozesses sind, steht dahin.

Eine weitere Frage ist, ob die in Lösung gehende Harnsäure völlig zerstört wird oder ob sie zu der oben beschriebenen Harnsäureflut im Urin beiträgt (cf. S. 159).

Wir sehen, das Wissen über die Schicksale der Gichtherde ist gering, der Fragen sind noch viele.

10. Ueber Harnsäure im Schweiß.

Im Schweiße der Gichtiker ist oft nach Harnsäure gesucht worden. Garrod (85), der die älteren angeblich positiven Befunde von Swediaur, Golding-Bird, Ch. Petit zitiert und kritisiert, will einmal Spuren nachgewiesen haben; in der Regel sei der Schweiß harnsäurefrei. Dasselbe berichten C. G. Lehmann, Ch. Bourchard, Martini und Ubaldini (86), während W. Kühne (87) ihr Vorkommen gelten läßt und Tichborne (88) einmal deutliche Spuren in dem durch türkisches Bad hervorgerufenen Schweiße gefunden hat. Ich selbst habe, wie schon früher gemeldet, nur Fehlresultate zu verzeichnen (acht Fälle, Schweißerregung durch Heißluftbad oder Pilokarpin). Dasselbe negative Resultat ergaben die Untersuchungen von A. Magnus-Levy (3). Beiläufig sei bemerkt, daß die Schweiße der Gichtiker, die ich analysierte, 0,03 bis 0,04 % N enthielten.

Den negativen Befunden bei Gicht stehen einige positive bei Nephritis gegenüber (cf. Bd. I, 1050); möglich, daß in jenen Fällen, wo andere Autoren Harnsäure im gichtischen Schweiße fanden, die Nieren stark in Mitleidenschaft gezogen waren.

Eine wesentliche, die in gewisser Hinsicht mangelhafte Uratausfuhr durch den Harn ausgleichende Funktion kommt der Schweißproduktion des Gichtikers jedenfalls nicht zu.

11. Ueber Harnsäureabscheidung in den Verdauungsorganen.

Boucheron (89) gibt an, im Speichel von Gichtikern Harnsäure gefunden zu haben. Ich habe bei zwei Patienten 320 bzw. 530 ccm Speichel (durch Pilokarpininjektion gewonnen) mit durchaus negativem Resultat auf Harnsäure verarbeitet.

Ueber Harnsäureausscheidung auf den Schleimhäuten des Magens und des Darms ist nichts zuverlässiges bekannt. Nur Hayem (90) will einmal Ablagerungen von Uraten in den Darmzotten gefunden haben; doch ist der chemische Nachweis nicht geliefert. Wenn Ebstein und neuerdings W. His vermuten, daß die toxischen Eigenschaften der Harnsäure bei den Verdauungsstörungen der Gichtiker eine gewisse Rolle spielen, so hat man das zwar als wertvolle Anregung zu weiteren Studien, aber einstweilen nur als Hypothese hinzunehmen. Ueber andere Purinstoffe cf. S. 147.

V. Einfluss der Gicht auf das Blut.

1. Alkaleszenz, Harnsäure.

Ueber Harnsäure im Blute und über die Alkaleszenz des Blutes vergl. oben S. 161 und 168.

2. Konzentration.

Garrod (92) hat viele Male das spezifische Gewicht des Serums bestimmt. Er meldet in chronischen Fällen durchschnittlich 1027 bis 1028, kaum je unter 1025. Dieselben Zahlen gelten für die Zeit der Anfälle. Sie sind annähernd normal. Das gleiche ergaben die Nachprüfungen durch Magnus-Levy (91), E. Grawitz und v. Limbeck (93). Wo etwas niedrige Werte gefunden wurden, reichten der schlechte Ernährungszustand der Patienten oder eine begleitende Albuminurie zur Erklärung aus.

3. Morphologie des Blutes.

Ueber den Gehalt des Blutes an roten und weißen Körperchen liegen nur wenig Angaben vor, was man wohl als Zeichen dafür betrachten darf, daß Abweichungen nicht beobachtet sind. Einige Fälle, die E. Grawitz und R. v. Limbeck (93) untersuchten, boten normale Verhältnisse. Bemerkenswert ist die Angabe von Ten Cate (94), daß in einem Falle von schwerer Gicht durch Thymusfütterung keine Vermehrung der weißen Blutkörperchen erzielt wurde. Ich verfüge über eine gleichsinnige Beobachtung: Ein Gichtiker, der sich gerade in einer Periode gehäufter Anfälle befand, war mehrere Tage mit purinfreier Kost ernährt worden. Mittags 12 Uhr fanden sich 8500 Leukozyten im Kubikmillimeter Blut; um 1 Uhr erhielt er 350 g Thymus; um 4 Uhr betrug die Zahl der Leukozyten 8800. Zur Kontrolle wurde unter genau den gleichen Verhältnissen ein Nephritiker (Schrumpfniere) untersucht. Die betreffenden Leukozytenzahlen waren: mittags 7860, drei Stunden nach der Thymusmahlzeit 9900 Leukozyten. Dies entspricht der Steigerung, die Milroy und Malcolm (95) bei Gesunden einige Stunden nach der Aufnahme von Nukleinsäure festgestellt haben.

E. Neußer (96) beschrieb, man finde bei der uratischen Diathese im Blute Leukozyten, deren Kern von basophilen Granula umgeben sei („perinukleäre Basophilie"). R. Kolisch berichtet das gleiche. Diese Erscheinung, die für die Diagnose der Gicht von großer Bedeutung gewesen wäre, soll aber nach Th. B. Futcher (97) auch bei manchen anderen Krankheiten vorkommen. P. Ehrlich (98) bezweifelt die Richtigkeit der Beobachtungen, und erklärt die von Neußer beschriebenen basophilen Granula für Kunstprodukte, die durch Farbstoffniederschläge vorgetäuscht seien. Eigene Erfahrungen darüber stehen mir nicht zu Gebote.

4. Molekulare Konzentration.

Ueber die molekulare Konzentration des Blutes sind einige spärliche Angaben von Waldvogel und H. Strauß (99) zur Hand. Bei je einem

Kranken fanden sie im Anfalle bemerkenswert hohe Gefrierpunktserniedrigung (Waldvogel — 0,82 °, Strauß — 0,76 °). Der Patient Waldvogel's hatte kranke Nieren, der Patient von Strauß war anscheinend nierengesund. Bei zwei anderen Gichtikern (anfallsfreie Zeit) fand Strauß —0,56° und —0,53°. Auch in dem Falle Waldvogel's erniedrigte sich die molekulare Konzentration nach der Attacke (G. P.: —0,56°) Welche Bedeutung den auffallenden Resultaten zukommt, läßt sich noch nicht voraussagen. Nach Strauß scheint die Anhäufung von N-haltigen Produkten des Stoffwechsels daran beteiligt zu sein. Er fand in 100 ccm enteiweißten Serums 60 bis 80 mg N.

Auch in einem anderen Gichtfall, der mit Lungentuberkulose kompliziert war, fand H. Strauß (99a) 79 mg Filtrat-N; Gefrierpunktserniedrigung = — 0,59 ° (normal ca. 35 mg Filtrat-N).

Die hohen Werte erinnern daran, daß auch schon Garrod (100) und Budd etwas erhöhte Zahlen für Harnstoff im Blute gefunden hatten. Das wahrscheinlichste ist doch wohl, daß in allen diesen Fällen eine Insuffizienz der Nieren als Komplikation vorlag (cf. S. 164).

5. Oxalsäure.

Garrod fand einige Male, besonders auf der Höhe der Paroxysmen, Oxalsäure im Blute; ihre Kalksalze schieden sich kristallinisch bei der Fadenprobe aus dem Serum ab. Er leitet die Oxalsäure aus Zersetzung von Harnsäure her. Spätere Untersuchungen und vergleichende Analysen gesunden und gichtischen Blutes, unter Berücksichtigung der Kost, fand ich nicht.

VI. Ueber den Harn bei Gicht.

Stickstoffausscheidung (cf. Eiweißumsatz S. 139ff.).
Harnsäure und Alloxurbasen (cf. S. 147ff.).

1. Harnmenge.

Die Harnmenge ist zu Beginn des Anfalles meist gering, das spezifische Gewicht hoch, Sedimentum lateritium fällt beim Erkalten nieder. Das äußere gleicht dem gewöhnlichen Fieberharn; häufig genug fiebern ja auch die Patienten im Anfall. Nach einigen Tagen, meist schon vor Ende der Schmerzen und der lokalen Entzündung wird der Harn wieder reichlich und dünner.

In den freien Pausen der regulären Gicht werden auffallende Veränderungen der Harnmenge und -Dichte in der Regel vermißt; in anderen Fällen wird reichlicher und dünner Harn abgesondert. Sehr gewöhnlich ist dies bei chronisch-atypischer Gicht. Wo es vorkommt, weckt es den Verdacht, daß sich Schrumpfniere neben der Gicht entwickelte. Doch ist auch die reichliche Flüssigkeitsaufnahme vieler Gichtiker (Mineralwässer etc.!) in Betracht zu ziehen.

2. Die Mischung der N-Substanzen.

Untersuchungen über die Mischung der N-Substanzen des Harns waren um so wünschenswerter, als man ja eine pathologische Art des

Eiweißabbaues bei dieser Krankheit schon früh diskutiert hat. In Betracht kommen vor allem Harnstoff, Ammoniak, Monaminosäuren. Die Alloxurkörper müssen bei der Betrachtung ausscheiden, da sie aus besonderen Quellen stammen, und ihr Verhalten schon genügend berücksichtigt ist.

a) Harnstoff.

W. Camerer (101) fand bei drei Gichtikern 89,9 bis 91,7 % des Gesamt-N als Harnstoff. L. Vogel (5) fand unter 14 Bestimmungen (bei drei Patienten) 10 mal Werte zwischen 82 und 92 % (Phosphorwolframsäuremethode). Wo sich die Zahlen der unteren Grenze näherten und da wo sie noch tiefer lagen (in vier Bestimmungen zwischen 71 und 79 %), erwies sich nicht Vermehrung des N-Restes, sondern weitgehende Abnahme des Harnstoffs selbst, bzw. des Gesamt-N als die Ursache. Die Erscheinung fiel mit der früher beschriebenen allgemeinen N-Retention zusammen (cf. S. 139). Weitere zahlreiche Bestimmungen verdanken wir E. Boedtker (102) (Mörner - Methode). Bei typischen Fällen, in freien Intervallen lagen die Werte zwischen 85,3 und 94,1 % (im Durchschnitt 91,1 %, 12 Analysen). Während akuter Anfälle schwanken die Zahlen zwischen 83,94 und 93,29 % (im Durchschnitt 90,0 %, 14 Analysen). In chronischen Fällen, mit bleibenden gichtischen Gelenkerkrankungen, lagen sie zwischen 82,11 und 94,13 % (im Durchschnitt 87,97 %, 10 Analysen). Wesentliche Schlußfolgerungen gestattet das vorliegende Material nicht. Daß ein weiteres Studium dieser Verhältnisse wichtigere Aufschlüsse bringt, ist möglich, aber nicht gerade wahrscheinlich. Die Aufmerksamkeit richtete sich zunächst auf die

b) Monaminosäuren.

A. Ignatowski (103) meldete, mittelst der β-Naphthalinsulfochloridmethode eine Vermehrung der Aminosäurenausfuhr bei Gicht gefunden zu haben. Als A. Lipstein (104) auf meinem Laboratorium die Frage mit der von G. Embden verbesserten Methode wieder aufnahm, zeigte sich, daß die bei Gicht vorkommenden Werte für Aminosäurefällung, mit 1,06 bis 1,58 g am Tage, die von Ignatowski gefundenen Mengen in Wirklichkeit um ein Vielfaches übertreffen, aber vollkommen innerhalb der normalen Grenzen (1,32 bis 2,80 g) bleiben. G. Foßnar (104), der sich in Fortsetzung der Ignatowski'schen Untersuchungen gleichfalls der verbesserten Methode bediente, kommt auch zu dem Resultat, daß in dem Verhalten der Aminosäureausscheidung nichts für Arthritis urica charakteristisches zu erblicken sei. Conf. S. 171.

c) Ammoniak.

Die Ammoniakbestimmungen sind von besonderem Interesse, weil die Höhe der Ammoniakausfuhr als Säureindex zu betrachten ist, und die chemische Reaktion des Blutes von jeher eine große Rolle in den Theorien über Gicht spielte. Die Untersuchungen von W. Camerer (106), L. Vogel (5) und A. Magnus-Levy (3) haben übereinstimmend normale Werte für die absolute Größe der Ammoniakausfuhr und für ihr Ver-

hältnis zum Gesamt-N ergeben. Dies gilt, was für die Theorie nicht ohne Belang, für alle Stadien der Gicht. Immerhin dürften wir uns nicht wundern, wenn gelegentlich im akuten Anfalle die Ammoniakzahlen sich über die Norm erheben; dies würde mit anderen akuten fieberhaften Prozessen in Analogie zu bringen sein, und nicht ohne weiteres eine spezifisch-gichtische Stoffwechselanomalie anzeigen.

d) Hippursäure.

C. Lewin (105) fand in zwei Fällen von Gicht 0,118 bis 0,157 und 0,16 bis 0,19 g Hippursäure im Harn. Die Werte stimmten mit denen, die er unter gleichen Kostverhältnissen bei Gesunden erhielt.

e) Urobilin.

Nach A. Magnus-Levy (3) ist im Anfall der Urobilingehalt des Harns häufig erhöht. Ich kann das aus eigener Erfahrung bestätigen. Wir haben dies auf hämolytische Vorgänge zu beziehen, und die Erscheinung beweist, daß im Anfalle toxische Kräfte mitwirken. Quantitative Urobilinbestimmungen liegen nicht vor.

3. Die Azidität des Harns.

Daß die Azidität des gichtischen Harns — wenigstens zeitweise — abnorm sauer sei, ist eine alte Doktrin und steht in engem Zusammenhang mit den Theorien über Gicht. Sie ist auch mit E. Pfeiffer's Lehre von der leichteren Ausscheidbarkeit der Harnsäure im Harnsäurefilter in Zusammenhang gebracht. Die mit verläßlichen Methoden ausgeführten Untersuchungen sind spärlich. W. Camerer (106) sagt, die Azidität des Gichtikerurins schiene ihm „etwas höher", als normal zu sein. Auch F. Soetbeer (107) veröffentlichte eine sehr genaue Analyse, nach der beim Gichtiker 0,44 g Säure mehr als Basen vorhanden waren, im Kontrollharn der Gesunden dagegen das Alkali um 0,6 bis 0,9 g (auf Natrium berechnet) überwog. A. P. Luff (58a) fand normale Aziditätswerte in einem Falle subakuter Gicht (Azidität des 24stündigen Harns 0 bis 1,629 g Salzsäure). Ein Parallelismus zwischen der Reaktion des Harns und der Alkalinität des Blutes ließ sich nicht erkennen. Ich selbst verfüge über Beobachtungen bei drei Gichtikern während des Anfalls [Methode Lieblein (108)]. Das Verhältnis des Dinatriumphosphats zum Mononatriumphosphat war 1 : 1,0, 1 : 1,25, 1 : 1,27. Dies sind normale Zahlen, die unter den Normalwerten von J. Strauß (109) mehrfach vertreten sind.

4. Die Harnsalze.

Unter den anorganischen Salzen des Harns haben fast nur die Phosphate das Interesse der Autoren erregt. Den älteren Angaben über Steigen und Fallen der Phosphorsäure im Verlaufe der Gicht [Berthollet, Scudamore, Stocvis, Bouchard (110)] ist heute wenig Gewicht mehr beizulegen, da sie die Phosphorsäureeinfuhr gänzlich vernachlässigten. Auch zahlreiche der neueren Arbeiten [Ebstein, W. Ca-

merer sen., W. Weintraud, E. Pfeiffer (111)], einschließlich von Stoffwechseluntersuchungen [Umber, Schmoll, Waldvogel (112)], haben nichts wesentliches gelehrt, obwohl die Phosphorsäure-Aufnahme längere Zeit hindurch einigermaßen konstant blieb. Insbesondere ergab sich keine bestimmte Gesetzmäßigkeit im Verhalten der Phosphorsäure-Ausscheidung zu der Phase des gichtischen Prozesses. Einen neuen und wie es anfangs schien wichtigen Ausblick eröffneten die Arbeiten O. Loewi's und seines Schülers H. Vogt (113); bei Nukleinzulage zu einer konstanten Diät wurde zwar die Phosphorsäure, nicht aber der Stickstoff des Nukleins prompt ausgeschieden (cf. S. 143). Die hieraus für die Theorie der Gicht und insbesondere des Nukleinabbaues und der Stauung von Purinsubstanzen im Körper des Gichtikers abgeleiteten Schlußfolgerungen wurden aber durch die Untersuchungen meiner früheren Assistenten M. Kaufmann und L. Mohr (10), die die ersten wirklichen Phosphorsäurebilanzen bei Gichtikern ausarbeiteten, wieder hinfällig. In ihren Fällen bewegte sich das Verhältnis zwischen Stickstoff- und Phosphorsäureausfuhr innerhalb normaler Grenzen, und sie konnten weiterhin zeigen, daß unsere Kenntnisse über das Schicksal der Phosphorsäure im Körper überhaupt noch nicht ausreichen, um — selbst bei genauer Kenntnis der Bilanz — weittragende theoretische Schlüsse daran zu knüpfen.

Von manchen Seiten ist auch auf das Verhältnis von phosphorsauren Erden zu den leichten Alkaliphosphaten geachtet und Wert gelegt worden. Der Quotient (normal ca. 1 : 2,5) erweiterte sich in den Fällen von Stocvis (110) auf 1 : 5,7. In den drei Fällen von Ebstein (111) war das Verhältnis 1 : 1,7; 1 : 1,5—2,7; 1 : 3,0—4,1. Auch hier müssen wir uns begnügen, die Tatsachen zu registrieren. Schlüsse lassen sich um so weniger daraus ziehen, als noch gar keine, die Phosphorsäure und die Erden gleichzeitig berücksichtigenden Bilanzen vorliegen.

Erwähnenswert ist noch die Angabe von E. Reale (114), daß beim Kochen des Gichtikerurins, nach Essigsäurezusatz, manchmal Gipskristalle ausfallen. Ich habe, seit mir die Mitteilung Reale's bekannt wurde, bei allen Gichtikern, die meine Sprechstunde aufsuchten, auf diese Erscheinung gefahndet, bin ihr aber niemals begegnet. Vielleicht, daß die Ernährungsform für den Ausfall der Reaktion entscheidend ist.

5. Oxalsäure.

Garrod fand im Blute der Gichtiker Oxalsäure (cf. S. 175). Deshalb und wegen der in alkalischer Lösung durch Oxydationsmittel sich vollziehenden Umwandlung der Harnsäure in Allantoin und weiterhin in Oxalsäure und Harnstoff sind pathologische Abweichungen der Oxalsäure-Ausscheidung bei Gicht denkbar. Es liegt nur eine exakte Untersuchung von seiten meiner Assistenten L. Mohr und H. Salomon (115) vor. Ein seit Jahren an Gelenkgicht leidender Mann schied bei gemischter Hospitalkost 4,4—7,1 mg Oxalsäure aus. Die Zahlen liegen an der unteren Grenze der unter gleichen Kostverhältnissen bei Gesunden gefundenen Werte. Conf. S. 163.

6. Zucker.

Es ist bekannt, daß Gicht und Diabetes öfters bei den gleichen Individuen vorkommen sollen. Ueber die Häufigkeit wird gestritten; man vergleiche die Zusammenstellung bei O. Minkowski (1). In Frankreich scheint das Zusammentreffen beider Krankheiten besonders häufig zu sein. Meine eigene umfangreiche Statistik aus dem Jahre 1901 ergab nur bei 3 % der Diabetiker das Vorhandensein von Gicht. Bei Berücksichtigung der inzwischen beobachteten Diabetesfälle (ca. 600) erhöht sich diese Zahl um ein geringes. Sie bleibt aber noch weit hinter den Zahlen von K. Grube (116) zurück. Gänzlich ablehnend muß ich mich der in früheren Schriften häufig wiederkehrenden Behauptung gegenüber verhalten, daß Diabetes und Gicht beim gleichen Individuum häufig „alterniere". Die alten Angaben dürften darauf zurückzuführen sein, daß bei fleischreicher Kost leichte Glykosurien verschwinden und gichtische Beschwerden auftreten, und daß umgekehrt bei fleischarmer und kohlenhydratreicher Kost die Glykosurie wieder geweckt wird, die Gicht aber sich bessert. Wenn unabhängig von der Kost ein wahrer alternierender Typus der beiden Krankheiten beobachtet worden ist, so können das nach meinen seit 10 Jahren an einem ungewöhnlich großen Material darauf gerichteten Beobachtungen nur verschwindende Ausnahmen sein.

Auf die alten Berichte gestützt hat man vielfach untersucht, wie sich die Gichtiker gegenüber der Zuckerzufuhr verhalten, d. h. ob sie leichter als Gesunde alimentäre Glykosurie bekommen. H. Strauß (117) fand unter 6 Fällen viermal alimentäre Glykosurie nach 100 g Traubenzucker; doch waren seine Versuchspersonen teils Alkoholiker, teils Fettleibige, die also schon ohne die Gicht zur alimentären Glykosurie disponierten. A. Magnus-Levy (3) meldet, ohne nähere Angaben, unter 5 Versuchen zwei positive Ausschläge. Nach L. Badt (118), der das weitaus reichhaltigste Material beibringt, ist die alimentäre Glykosurie bei Gicht äußerst selten: Unter 16 Gichtkranken reagierte nur einer, der gleichzeitig an Adipositas litt, auf 100 g Traubenzucker mit Glykosurie. Damit stimmen meine eigenen Erfahrungen. Ich fand bei sämtlichen Gichtkranken, die in den letzten 10 Jahren auf meiner Krankenabteilung verpflegt wurden, nicht häufiger und nicht mehr Melliturie, als bei Gesunden nach Zuckerfütterung gelegentlich auch vorkommt. Das bezieht sich sowohl auf Versuche mit Traubenzucker, wie mit Rohrzucker und Lävulose. Nur wo gleichzeitig ausgesprochener Alcoholismus chronicus die Lage komplizierte, wurden höhere und häufigere Zuckerausscheidungen festgestellt.

7. Albumin.

Albumin wird im Beginne des Anfalles in kleinen Mengen oft gefunden. Es mag sich z. T. um febrile Albuminurie handeln; doch bringt der Paroxysmus mit seinen heftigen Schmerzen reichlichen Anlaß zu Störungen der Zirkulation, so daß auch von dieser Seite Albuminurie ausgelöst werden kann. Wenn außerhalb des Anfalles Albuminurie bei typischer oder atypischer Gicht beobachtet wird, so dürfte es sich wohl

stets um organische Miterkrankung der Nieren handeln. (Ueber die Beziehungen von Nephritis zu Gicht cf. S. 142 und 164.)

8. Albumosen.

Ich fand einmal im Harn, der vom fünften und letzten Tage eines heftigen Anfalles stammte, Albumosen (alte Hofmeister'sche Methode). Das erinnert an jene andere Formen von Albumosurien, die auftreten, wenn Gewebstrümmer zur schnellen Resorption gelangen, und gleichfalls an die bekannten febrilen Albumosurien (cf. Bd. I, 609). Die angewandte Methode gilt heute nicht mehr als ganz einwandsfrei. Neue Untersuchungen sind sehr wünschenswert.

VII. Zur Theorie der Gicht.

Es ist nicht sehr verlockend, heute etwas über die Theorie der Gicht zu schreiben, besonders nicht in einem Buche, das im wesentlichen der Feststellung von Tatsachen gewidmet ist. Allen Theorien über Gicht ist es bisher schlecht ergangen. Das positive Material ist auch gar zu dürftig und dazu vieldeutig.

Wichtige Punkte, an die man sich klammern muß, sind:

1. Die Gichtanfälle tragen unbedingt einen toxischen Charakter. Nichts spricht dafür, daß der Giftstoff von außen in den Körper gebracht wird (exogene Toxikose wie bei Infektionskrankheiten), sondern alles dafür, daß er endogenen Ursprungs ist. Daß die Gicht eine endogene Stoffwechselanomalie ist, wird heute wohl von keiner Seite auf Widerspruch stoßen. Auch mit denen, die die primäre Lokalisation der Krankheit in der Niere suchen (spezifische Insuffizienz der Nierenepithelien für Harnsäureabscheidung), wird man sich über diesen Punkt leicht einigen können. Nur mit denen, die so wenig klinisches Verständnis haben, daß sie eine gewöhnliche Nephritis hinter solcher Insuffizienz vermuten, wird man sich nicht einigen können.

2. Die exakteren Untersuchungen über Purin-Stoffwechsel scheinen dem alten Sir A. Garrod immer mehr Recht zu geben, daß Harnsäure-Retentionen bei Gichtikern vorkommen. Ich erinnere an die im ganzen etwas niedrigen Werte für endogene Harnsäure-Elimination, an die auffallend großen Schwankungen derselben, an die — freilich nicht zu jeder Zeit, nicht in jedem Stadium der Konstitutionsanomalie — verzögerte Reaktion des Harns auf Purinkörperzufuhr. Man müßte geradezu einen gesteigerten fermentativen Abbau der Purinkörper, eine gesteigerte Uricolyse annehmen, wenn man den oft lang sich hinziehenden tiefen Stand der Harnsäure-Elimination nicht durch Retention erklären will. Für eine abnorme Steigerung der Uricolyse bei Gicht spricht aber einstweilen gar nichts. Schließlich dürfen auch der Harnsäuregehalt des Blutes und die Ansammlung der Harnsäure in den Tophi als „Stauung" gedeutet werden, wobei es allerdings dahingestellt bleibt, ob die Stauung zustande kommt, weil die Austrittspforte (Nieren) verlegt ist oder weil die Harnsäure durch chemische Affinitäten festgehalten wird.

Ich halte es für praktisch wichtig, als Arzt auf dem Standpunkt zu verharren, daß der Gichtkranke zu Harnsäure-Retention neigt, d. h. die Harnsäure, die er bildet, schwerer als der Gesunde wieder abgibt. Dies hat nämlich die therapeutische Konsequenz, daß wir 1. Maßnahmen ergreifen, um die Abgabe der Harnsäure in den Urin zu erleichtern — wir stoßen hier freilich sehr schnell auf die Grenze des therapeutischen Könnens; 2. die Nahrungszufuhr so einrichten, daß die Harnsäurebildung beschränkt wird. Dies ist nicht zu jeder Zeit in gleichem Maße erforderlich, da der Gichtiker auch Perioden hat, wo er sich der Harnsäure vortrefflich entledigt. Ich zeigte in Verbindung mit meinem früheren Assistenten L. Schliep (119) einen Weg, wie man sich leicht über die jeweilige Eliminationskraft des Gichtikers für Harnsäure unterrichten kann, eine Art Toleranzbestimmung, derjenigen nachgebildet, die sich bei Diabetikern in Bezug auf Kohlenhydrate bewährt hat. Natürlich darf man sich nicht einbilden, auf diese Weise die gichtische Stoffwechselanomalie heilen zu können. Aber man betreibt auf diese Weise eine sehr vernünftige funktionelle Therapie. Man räumt Klippen aus dem Weg, über die der Organismus allein nicht hinaus kann — ähnlich wie wir beim Herzkranken verfahren, dessen Herzkraft wir nicht durch Muskelarbeit über das Maß seiner jeweiligen, im allgemeinen stets herabgesetzten Leistungsfähigkeit hinaus belasten dürfen. Wir können vielleicht hoffen, durch eine solche Schonung des Purinkörper-Stoffwechsels diesen allmählich zu bessern. Die Erfahrung scheint in diesem Sinne zu sprechen.

3. Die von B. Bloch (51b) gefundene Tatsache, daß die Harnsäure im Blute in zwei verschiedenen Bindungen vorkommt (cf. S. 166), ist äußerst wichtig. Sie stützt die Hypothese Minkowski's (1), daß die Harnsäure im Körper des Gichtikers zurückbleibt, weil ihre Verbindungen nicht genügend transportfähig und harnfähig sind. Ich denke dabei allerdings weniger an den Mangel an harnsäurebindenden Rezeptoren — wenn wir uns eines aus der Immunitätslehre übernommenen Ausdruckes bedienen dürfen — als an eine Fermentanomalie. Wir wissen jetzt, eine wie große Rolle den Fermenten im Purin-Stoffwechsel zukommt (cf. S. 148). Wenn ein Ferment fehlt oder ungenügend vertreten ist, das die Harnsäure in leicht lösliche, leicht transportable und zugleich harnfähige Verbindungen überführt, so sind viele Eigentümlichkeiten der Gicht verständlich — freilich noch nicht alle, vor allem nicht der paroxysmale Charakter der Krankheit. Dagegen würde die Fermentanomalie sich sowohl mit der Annahme eines endogenen Charakters der Gicht wie auch der autotoxischen entzündlichen und febrilen Krankheitserscheinungen wohl vereinbaren lassen.

Den Nachweis, daß die Harnsäure in verschiedener Bindung — einer salzartigen und einer die Harnsäure fester bindenden Form — im Blute vorhanden sein kann, haben wir. Sobald wir den Nachweis hätten, daß diese beiden Formen verschieden löslich, verschieden transportabel und verschieden harnfähig sind und den ferneren Nachweis, daß die

schlechter lösliche, transportable und harnfähige Harnsäure in Blut und Geweben vorherrscht, so würden wir zu folgenden Vorstellungen berechtigt sein:

Von den normalen Verhältnissen können nach drei Richtungen hin Abweichungen erfolgen:

1. Die Kräfte (Fermente?), die die Harnsäure in harnfähige Bindung überführen, sind zwar normal, aber der Zufluß der Harnsäure zum Blute ist so groß, daß dies nicht vollständig geschieht, und es bleibt ein Teil der Harnsäure im Blute zurück (z. B. Pneumonie, Leukämie, Nukleinüberfütterung, cf. S. 161).

2. Bildung der harnfähigen Harnsäure und ihr Zufluß zum Blute sind zwar normal, aber die Nieren sind weniger reaktionsfähig und entnehmen die Harnsäure erst dann dem Blute, wenn sie dort eine gewisse höhere Konzentration erreicht hat (bei Nephritis und vielleicht auch infolge einer spezifisch gichtischen Funktionsstörung der Nierenepithelien, conf. S. 165).

Ich möchte an dieser Stelle die Frage kurz berühren, ob wir wirklich alle und jede Harnsäureablagerungen als „gichtisch" bezeichnen müssen. Wenn die hier ausgesprochenen Ansichten richtig sind, so kann man zulassen, daß die dauernde Ueberladung des Blutes mit Harnsäure, wie sie die chronische Nephritis nach sich zieht, auch an bevorzugten Stellen, d. h. an Stellen mit schlechter Blutzirkulation, wie am Großzehen-Gelenk, zu Uratniederschlägen führen kann. Das hätte mit echter Gicht nichts zu tun, denn nur das anatomische Endresultat, nicht aber die Aetiologie und die Pathogenese wären identisch. Man kann den Vergleich ziehen mit alimentärer und diabetischer Glykosurie: die chemische Analyse des Urins und des Blutes ergibt das Gleiche: Glykosurie und Hyperglykämie. Aber das Wesen der beiden Prozesse ist grundverschieden; der eine beruht auf künstlicher und mehr zufälliger Ueberflutung des Blutes mit Zucker, der andere auf schwerer zellulärer Stoffwechselanomalie.

3. Die Kräfte (Fermente?), die die Harnsäure in leicht lösliche und harnfähige Bindung überführen, sind geschwächt. Das wäre dann eine Anomalie des Stoffwechsels, und zwar eine charakteristische Anomalie der Gicht, die bei keiner anderen Krankheit vorkommt.

Es wird die nächste und fruchtbarste Aufgabe der Gichtforschung sein, über die wahren Bindungsverhältnisse der zirkulierenden Harnsäure beim Gesunden und beim Gichtiker Klarheit zu schaffen. Erst wenn diese Vorfrage erledigt ist, gewinnt die Theorie der Gicht eine sichere Grundlage.

Literatur.

1. O. Minkowski, Die Gicht, in Nothnagels Spez. Pathol. u. Ther. VII. 2. Teil. Wien 1903. — H. Wiener, Die Harnsäure in ihrer Bedeutung für die Pathologie. Ergebn. Phys. **1903**. I. 377.
2. Bouchard, Les maladies par ralentissement de la nutrition. Paris 1890; und Troubles préalables de la nutrition. Paris 1900.

3. Magnus-Levy, Ueber Gicht. Zt. klin. Med. **36**. 353. 1899.
4. Ebstein, Vererbbare zelluläre Stoffwechselkrankheiten. Stuttgart 1902.
5. v. Noorden, Ueber Gicht. Verh. d. phys. Ges. Berlin. 17. II. 1893. — Vogel, Ueber Gicht, in v. Noordens Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel. **2**. 113. 1894.
6. v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. S. 429. 1893.
7. Schmoll, Stoffwechselversuch an einem Gichtkranken. Zt. klin. M. **29**. 510. 1896. — Schmoll, Einige Bemerkungen zur Theorie der Gicht. Ctb. inn. Med. **1898**. 1065. — Magnus-Levy, Beitr. zum Stoffwechsel bei Gicht. B. klin. W. **1896**. Nr. 18, und besonders Lit. Nr. 3. — Leber, Zur Physiologie und Pathologie der Harnsäureausscheidung. B. klin, W. **1897**. Nr. 44/45. — Ch. Watson, Observ. on general metabolism in gout. Brit. med. Journ. **1900**. I. 10. — Laquer, Ueber die Ausscheidungsverhältnisse der Alloxurkörper. Verh. Kongr. inn. Med. **14**. 333. 1896. — Zagari e Pace, La genesi dell' acido urico e la gotta. Napoli 1897. — Reach, Beitr. zur Kenntnis des Stoffwechsels bei Gicht. M. med. W. **1902**. Nr. 29. — Vogt, Ein Stoffwechselversuch bei akuter Gicht. D. Arch. klin. M. **71**. 21. 1901. — Kaufmann und Mohr, Beitr. zur Alloxurkörperfrage und zur Pathologie der Gicht. D. Arch. klin. M. **74**. 141, 348, 586. 1902. — Brugsch, Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. Zt. f. experim. Path. u. Ther. **2**. 619. 1906.
8. Soetbeer und Ibrahim, Ueber das Schicksal eingeführter Harnsäure im menschlichen Organismus. Zt. phys. Ch. **35**. 1. 1902.
9. Zagari, Il Balancio organico di un gottoso durante e fuori l'accesso. Policlinico **6**. 89 u. 162. 1899.
10. Kaufmann und Mohr, Lit. Nr. 9. S. 594 ff.
11. Loewi, Beitr. zur Kenntnis des Nukleinstoffwechsels. Experim. Arch. **44**. 1. 1900. — O. Hager, Zur Pathogenese der Gicht. M. med. W. **1900**. 1011. — Vogt, Lit. Nr. 9.
12. Soetbeer, Ein Stoffwechselversuch bei Gicht. Zt. phys. Ch. **50**. 55. 1904.
13. Pfeiffer, Die Gicht und ihre Behandlung. II. Aufl. Wiesbaden 1891.
14. Soetbeer, Ueber den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Ausscheidung der Harnsäure bei Arthritis urica. Zt. phys. Ch. **40**. 25. 1904. — Vogt, Kaufmann u. Mohr, Reach, l. c. (Anm. 9).
15. Weintraud, Ueber Harnsäurebildung beim Menschen. Dubois Arch. **1895**. 382. B. klin. W. **1895**. 405.
16. Grube, Ueber gichtische Erkrankungen des Magens. Verhandl. Kongr. inn. Med. **18**. 189. 1900.
17. Falkenstein, Ueber das Wesen der Gicht und ihre Behandlung. D. med. W. **1904**. 57.
18. Edinger, Bedeutung der Rhodanverbindungen für den Organismus. D. med. W. **1903**. Nr. 29.
19. Falkenstein, Ueber das Verhalten der Harnsäure und des Harnstoffs bei Gicht. B. klin. W. **1906**. 228.
20. Oechsner de Coninck, C. rend. soc. biol. **50**. 298. 1898.
21. Großmann, Zur Kenntnis des Harnsäurestoffwechsels des Harnindikans bei Gichtkranken. B. klin. W. **1903**. Nr. 24.
22. v. Noorden u. Ritter, Stoffwechsel der Nierenkranken. Zt. klin. M. **19**. 197. Suppl. 1891.
23. Petrén, Vorkommen, Menge und Abstammung der Xanthinbasen in den Fäzes. Skand. Phys. Arch. **7**. 315. 1898.
24. Walker Hall, A contribution of the knowledge of the purin bodies of human

faeces in health and disease. Journ. of Path. and Bakt. **9.** 246. — Krüger u. Schittenhelm, Die Purinkörper der menschlichen Fäzes. Zt. klin. M. **35.** 153. 1902 und **45.** 14. 1905. — Schittenhelm, Die Purinkörper der Fäzes etc. D. Arch. Med. **81.** 423. 1904.

25. Strasburger, Untersuchungen über die Bakterienmenge in menschlicher Fäzes. Zt. klin. Med. **46.** 425. 1902. — Schittenhelm u. Tollens, Untersuchungen über den quantitativen Anteil der Bakterien an Stickstoff und Purinbasen der Fäzes. Ctb. inn. Med. **1904.** Nr. 30.
26. A. Garrod, Natur und Behandlung der Gicht. Würzburg 1861. (Aus dem Engl.).
27. Lehmann, Physiol. Chemie. I. 221. 1850. — Ranke, Beobachtungen und Versuche über die Ausscheidung der Harnsäure. München 1858. — Braun, Beiträge zu einer Monographie der Gicht. I. Heft. Wiesbaden 1860. — Lécorché, Traité théorét. et prat. de la goutte. Paris 1884. — Cantani, Oxalurie, Gicht, Steinkrankheiten. Berlin 1880. — Bartels, Ueber die Ursachen einer gesteigerten Harnsäureausscheidung. D. Arch. klin. Med. **1.** 1. 1866.
28. Burian, Die Bildung der Harnsäure im Organismus des Menschen. Med. Klinik. **1905.** S. 130. — Die Herkunft der endogenen Harnpurine. Zt. phys. Chem. **43.** 532. 1905.
29. Wiener, Synthetische Bildung der Harnsäure im Tierkörper. Hofm. Beitr. **2.** 42. 1902.
30. Schittenhelm, Ueber die Fermente des Nukleinstoffwechsels. Zt. phys. Chem. **43.** 228. 1904.

30a. Schittenhelm, Lit. Nr. 30 und 32.

30b. Jones u. Partridge, Ueber die Guanase. Zt. phys. Ch. **42.** 343. 1904. — Jones u. Winternitz, Ueber die Adenase. Ibedem. **44.** 1. 1905.

31. Schittenhelm, Der Nukleinstoffwechsel und seine Fermente. Zt. phys. Ch. **46.** 354. 1905.
32. Spitzer, Die Ueberführung der Nukleinbasen in Harnsäure. Pflügers Arch. **76.** 192. 1899. — Wiener, Ueber Zersetzung und Bildung der Harnsäure. Exper. Arch. **42.** 373. 1899. — Schittenhelm, Ueber die Harnsäurebildung in Gewebsauszügen. Zt. phys. Ch. **42.** 251. 1904 und Nr. 30. — Ueber Harnsäurebildung und Harnsäurezersetzung. Zt. phys. Ch. **45.** 121. 1905. — Burian, Ueber die oxydative und die vermeintliche synthetische Bildung von Harnsäure im Rinderleberauszug. Zt. phys. Ch. **43.** 497. 1905.
33. Wiener, Nr. 32. — Ascoli, Ueber die Stellung der Leber im Nukleinstoffwechsel. Pflügers Arch. **22.** 340. 1898. — Schittenhelm, Burian, Lit. Nr. 32.
34. Schittenhelm, Ueber das urikolytische Ferment. Zt. phys. Ch. **45.** 161. 1905. — Wiener, Ueber Harnsäurezersetzung durch Organferment. Ctb. f. Phys. **18.** 690. 1905.
35. Burian u. Schur, Ueber die Stellung der Purinkörper im menschlichen Stoffwechsel. Pflügers Arch. **80.** 241. 1900; und das quantitative Verhalten der menschlichen Harnpurinausscheidung. Ibidem. **94.** 273. 1902. — Walker Hall, The purin bodies of food stuffs. Manchester 1902. — Sivén, Zur Kenntnis der Harnsäurebildung. Arch. Skand. Phys. **11.** 123. 1900. — Kaufmann u. Mohr, Nr. 7. — Rockwood, The elimination of endogenous uric acid. Am. Journ. of Phys. **12.** 38. 1904. — B. Bloch, Lit. Nr. 36a.
36. Burian und Schur, Nr. 32. S. 310 ff. (1902). — Walker Hall, Lit. Nr. 32.

36a. Rzentkowski, Zur Frage der Alloxurkörperausscheidung unter dem Einfluß des Fleischgenusses. Boas Arch. **11.** 440. 1905. — Bloch, Zur Kenntnis des Purin-Stoffwechsels beim Menschen. D. Arch. klin. M. **83.** 499. 1905.

37. Pfeiffer, Ueber Harnsäure und Gicht. B. klin. W. **1892.** Nr. 16—21. —

Ebstein u. Spraque, Beitrag zur Lehre von der harnsauren Diathese. Wiesbaden 1891. — Vogel, Nr. 5. — Magnus-Levy, Nr. 7. — His, Die Ausscheidung der Harnsäure im Urin der Gichtkranken. D. Arch. klin. M. **65**. 156. 1900. — Badt, Harnsäure oder Alloxurdiathese. Zt. klin. M. **34**. 359. 1896. — Watson, Lit. Nr. 7.

38. Pfeiffer, Zur Aetiologie und Therapie der harnsauren Steine. V. Kongr. inn. M. **1886**. 444. — Harnsäureausscheidung und Harnsäurelösung. VII. Kongr. inn. M. **1888**. 337. — Die Natur und Behandlung der Gicht. VIII. Kongr. inn. M. **1889**. 166. — Die Gicht und ihre Behandlung. Wiesbaden 1891. II. Aufl.

39. Ebstein u. Spraque, Lit. Nr. 37. — v. Noorden, Referat über Gicht. B. klin. W. **1893**. S. 1221. — Pathologie des Stoffwechsels. S. 434. Berlin 1893. — Roberts, On the Chemistry and therapeutics of uric acid gravel and gout. London 1892. Croonian-Lectures. — Minkowski, Lit. Nr. 1.

40. Kolisch, Ueber Wesen und Behandlung der uratischen Diathese. Stuttgart 1895.

41. Zülzer, Ueber die Alloxurkörperausscheidung bei Nephritis. B. klin. W. **1896**. 69.

42. His, Untersuchungen an Gichtkranken. Ebenda. **1896**. 970.

42a. Kaufmann u. Mohr, Lit. Nr. 7. — Walker Hall, Lit. Nr. 43. — Benjamin, Ueber Purinbasen-Ausscheidung. Salkowski-Festschrift. S. 61. Berlin 1904.

43. Laquer, Lit. Nr. 7. — Strauß, Pathogenese und Therapie der Gicht. Würzburger Abhandlungen II. H. 8. 1902. — Großmann, Lit. Nr. 21. — Brugsch, Kaufmann u. Mohr, Lit. Nr. 7. — von Noorden u. Schliep, Ueber intermittierende diätetische Behandlung der Gicht. B. klin. W. **1905**. Nr. 41.

44. Walker Hall, The chemical pathology of gout. Brit. med. Journ. 24. Sept. 1904.

45. Leber, Lit. Nr. 7. — Escheburg, Zur Kenntnis der Harnsäureausscheidung bei Gicht. M. med. W. **1905**. Nr. 47. — Weintraud, Beitrag zum Stoffwechsel der Gicht. Charité-Ann. **1895**. 275. — Magnus-Levy, Lit. Nr. 3. — Rommel, Die Ausscheidung der Alloxurkörper bei Gicht. Zt. klin. M. **30**. 200. 1896.

46. Pfeiffer, Lit. Nr. 38. — Ueber Harnsäure und Gicht. B. klin. W. **1892**. Nr. 16, 17, 19, 20, 21. — Ueber die Ausscheidungen im Urin während des akuten Gichtanfalles. B. klin. W. **1896**. 319.

47. Ebstein, Nr. 37. — Vogel, Nr. 5.

48. von Noorden, Nr. 6. S. 436.

49. His, Untersuchungen an Gichtkranken. Wien. med. Blätter. **1896**. 291. — Die Ausscheidung der Harnsäure im Urin der Gichtkranken. D. Arch. klin. M. **65**. 156. 1900. — Magnus-Levy, Nr. 3.

50. Weintraud, Ueber Harnsäure im Blute. Wien. klin. Rundsch. **1896**. Nr. 1/2.

51. Strauß, Ueber die Beeinflussung der Harnsäure-Ausscheidung durch die Extraktivstoffe des Fleisches. B. klin. W. **1896**. 710; und (über Blut) die chronischen Nierenentzündungen. Berlin 1902. S. 108.

51a. Schur, Die Bedeutung der Harnsäure in der Pathologie des Stoffwechsels. Wien. med. Pr. **1906**. Nr. 3/4.

51b. Bloch, Zur Kenntnis des Purinstoffwechsels beim Menschen. Arch. klin. M. **83**. 499. 1905.

52. Garrod, Nr. 26. S. 52.

53. Salomon, Ueber pathologisch-chemische Blutuntersuchungen. Charité-Ann. **5**. 139. 1880.

54. Klemperer, Zur Pathologie und Therapie der Gicht. D. med. W. **21**. 655. 1895.

55. Bence-Jones, A treatise of gravel calculus and gout. Braunschweig 1845. (Aus d. Engl.) — Charcot, Leç. clin. sur les maladies des vieillards. Paris 1874. — Ranke, l. c. (Anm. 18). — Duckworth, Die Gicht. Leipzig 1894. (Aus dem Engl.)

56. Haig, Microsc. detection of the uric acid in the blood. The Lancet. **1898**. 860. — Haig, Harnsäure als ein Faktor bei der Entstehung von Krankheiten. Berlin 1902. (Aus dem Engl.)

57. Luff, The Lancet. **1898**. 860. (Diskussion zum Vortrage von Haig.)

58. Klemperer, Ueber einige Fermentwirkungen des menschlichen Blutes. Leyden-Festschr. II. Berlin 1902, und Ctb. inn. Med. **1904**. Nr. 52.

58a. Trenkner, Ueber das Harnsäure-Lösungsvermögen von Blutserum. Ctb. inn. M. **1904**. Nr. 45. — Ritter, Bedingungen für die Entstehung von Harnsäuresedimenten. Zt. Biol. **35**. 155. 1897. — Levison, Die Harnsäurediathese. Berlin 1893. — Derselbe, Zur Lehre von der Pathogenese der Gicht. Zt. klin. M. **26**. 293. 1894. — Derselbe, Die Harnsäure als Krankheitsursache. Boas Arch. **3**. 478. 1898. (Referat.) — Luff, Die Gicht, ihre Pathologie und Therapie. Berlin 1900. (Aus dem Engl.) — Strauß, Nr. 51 (1902).

58b. A. E. Taylor. Solubility of uric acid in blood serum. Journ. of Biol. Chem. **1**. 177. 1906.

58c. Farkas, Ueber die Konzentration der Hydroxylionen im Blutserum. Pflügers Arch. **98**. 551. 1903. — Höber, Ueber die Hydroxylionen des Blutes. Ebend. **99**. 572. 1903. — Fränkel, Methode zur Bestimmung der Reaktion des Blutes. Ebenda. **96**. 601. 1903.

59. Minkowski, Nr. 1. S. 203 ff.

60. Minkowski, Kongr. inn. Med. **1900**. 439, u. Nr. 1. S. 205.

61. Goto, Ueber die Lösung der Harnsäure durch Nukleinsäure. Zt. phys. Chem. **30**. 473. 1900.

62. His, Die harnsauren Ablagerungen des Körpers und die Mittel zu ihrer Lösung. Ther. Gegenw. **3**. 434. 1901.

63. Schittenhelm u. Bendix, Ueber das Schicksal der in die Blutbahn eingebrachten Nukleinsäure. D. med. W. **1904**. Nr. 32.

64. Ebstein u. Spraque, Beitr. zur Analyse gichtischer Tophi. Virchows Arch. **125**. 207. 1891.

64a. Almagia, Pfeiffer, Zur Lehre vom Harnsäure-Stoffwechsel. Hofmeisters Beitr. **7**. 459, 463, 466. 1905.

65. Ebstein, Die Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1882. — Ebstein's letzte Zusammenfassung seiner Theorie findet sich in v. Leyden's Deutscher Klinik. III. 98. 1902. — v. Loghem, Betrachtungen über einen atypischen Fall von Gicht. Prag. med. W. **1904**. Nr. 36/37.

66. Freudweiler, Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Gichtknoten. D. Arch. klin. M. **63**. 266. 1899. — Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Gichtknoten. Ebendas. **69**. 155. 1901.

67. Naunyn, Ueber die Chemie der Transsudate und des Eiters. Reichert-Dubois Arch. **1865**. 266. — Pickardt, Zur Kenntnis der Chemie pathologischer Ergüsse. B. klin. W. **1897**. Nr. 33.

68. v. Noorden, Nr. 6. S. 439. — A. Likhatscheff, Experimentelle Untersuchungen über die Ureterenunterbindung bei Hühnern etc. Zieglers Beitr. **20**. 102. 1896.

69. Klemperer, Nr. 54. — Strauß, Nr. 51 (1902). — Freudweiler, Nr. 66 (1901).

69a. Loghem, Experimentelles zur Gichtfrage. D. Arch. klin. Med. **85**. 416. 1905.

70. v. Noorden. Nr. 65. S. 439.

71. Pfeiffer, Die Gicht. S. 42. Wiesbaden 1891.

72. Jeffries, The Reaction of the blood. The Boston med. surg. Journ. **120**. 503. 1889. — Drouin, Hémoalcalimétrie. p. 169. Paris 1892.

73. Klemperer, l. c. (Anm. 30). — Magnus-Levy, (Anm. 4). — Strauß, Ueber

das Verhalten der Blutalkaleszenz des Menschen. Zt. klin. M. **30**. 317. 1896. — Watson, Observat. on general metab. and the blood in gout. Brit. med. Journ. 1. 10. 1900. — Luff, The alkalinity of the blood in gout. Brit. med. Journ. 1. 1066. 1898. — A. Löwy, Ueber die Alkaleszenzverhältnisse des menschlichen Blutes. Ctb. med. W. **1894**. 785.

74. Mordhorst, Ueber Fleischnahrung bei Gicht. Verhandl. Kongr. inn. Med. **12**. 499. 1893.

75. v. Noorden, Neue Arbeiten über Gicht. B. klin. W. **1893**. 1221.

76. v. Noorden, Nr. 6. S. 439.

77. Rindfleisch, Ueber Bildung und Rückbildung gichtischer Tophi. Virch. Arch. **171**. 361. 1903.

77a. Loghem, Sur la résorption de l'acide urique et de l'urate de soude. Ann. de l'Inst. Pasteur. **1904/06**.

78. Roberts, The chem. and therap. of uric acid gravel and gout. Brit. med. Journ. **1892**. I. 1285, 1347. II. 6, 61.

79. Mendelsohn, Problem der Harnsäureauflösung. D. med. W. **1895**. Nr. 18.

80. His, Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Verhalten der Harnsäure in Lösungen. Verh. Kongr. inn. Med. **18**. 425. 1900. — Klemperer, Beitr. zur Erklärung harnsaurer Niederschläge im Urin. Zt. diät. Ther. **5**. 48. 1901. — Loghem, Lit. Nr. 72a. — His und Paul, Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Verhalten der Harnsäure und ihrer Salze in Lösungen. Zt. phys. Ch. **31**. 1 u. 64. 1900.

80a. Kionka u. Frey, Beiträge zur Kenntnis der Gicht. Zt. experim. Path. u. Ther. **2**. 1. 1905. — Kionka, Entstehung und Wesen der Gicht. D. med. W. **1905**. Nr. 29. — Abderhalden und Schittenhelm, Bemerkungen zu den Arbeiten von Frey. Zt. experim. Path. u. Ther. **2**. 1905. — Ignatowski, Lit. Nr. 103. — Lipstein, Fossnar, Lit. Nr. 104.

81. Schreiber und Zaudy, Ueber die bei Vögeln künstlich zu erzeugenden Harnsäureablagerungen. Pflügers Arch. **79**. 53. 1900.

82. Riehl, Zur Anatomie der Gicht. Wien. klin. W. **1897**. 761. — Freudweiler, Nr. 66 (1901). — O. Rosenbach, B. klin. W. **1904**. 510. — Litten, ibid. S. 509. — L. Aschoff, Histologische Untersuchungen über Harnsäureablagerungen. Verh. d. Deutsch. path. Ges. **1899** u. **1900**.

83. Krause, Zur Kenntnis der Uratablagerungen im Gewebe. Zt. klin. M. **50**. 136. 1903. — Minkowski, l. c. (Anm. 1).

84. Goto, His, Minkowski, Nr. 60—62.

85. Garrod, Nr. 26. S. 71.

86. Lehmann, l. c. (Anm. 18). I. 223. — Bouchard, l. c. (Anm. 3). S. 266. — Martini e Ubaldini, Rech. sur la compos. de la sueur d'un goutteux. Press. méd. belge. **1866**. Nr. 41.

87. Kühne, Physiologische Chemie. S. 435. 1868.

88. Tichborne, On the elimination of uric acid by the skin. Brit. med. Journ. **1887**. II. 1097.

89. Boucheron, C. rend. soc. biol. 4. Mai 1896.

90. Hayem, zit. nach Minkowski, l. c. (Anm. 1). S. 96.

91. Magnus-Levy, Lit. Nr. 3.

92. Garrod, l. c. (Anm. 17). S. 51 u. 60.

93. Grawitz, Beobachtungen über ein neues harnsäurelösendes Mittel. D. med. W. **1894**. Nr. 14. — v. Limbeck, Klinische Pathologie des Blutes. S. 348. Jena 1896.

94. Ten Cate, Beitr. zur gichtischen Diathese. Dissert. Göttingen 1899.

95. Milroy and Malcolm, Metab. of Nucleins. Journ. of Phys. **23**. 217. 1898.
96. Neusser, Ueber einen besonderen Blutbefund bei uratischer Diathese. Wiener klin. W. **1894**. 727.
97. Futcher, Ueber den Zusammenhang zwischen der sog. perinukleären Basophilie und der Ausscheidung der Alloxurkörper im Harn. Ctb. inn. Med. **1896**. 985.
98. Ehrlich und Lazarus, Die Anämie. S. 28. Wien 1898.
99. Waldvogel, Der Stoffwechsel im Gichtanfall. Ctb. Stoffw. **3**. 1. 1902. — Strauß, l. c. Nr. 51. S. 69.
99a. Strauß, Gicht und Tuberkulose. Beitr. z. Klinik d. Tuberk. **2**. 365. 1905.
100. Garrod, Nr. 26. S. 66.
101. Camerer, Gesamt-N, Harnstoff, Harnsäure und Xanthinkörper im menschlichen Harn. Zt. Biol. **28**. 72. 1891.
102. E. Boedtker, Beitr. zur Kenntnis des Eiweißabbaues im menschlichen Organismus. Bergen 1896.
103. Ignatowsky, Vorkommen von Aminosäuren im Harn, besonders bei Gicht. Zt. phys. Ch. **42**. 371. 1904.
104. Embden u. Reese, Ueber die Gewinnung von Aminosäuren aus normalem Harn. Hofmeisters Beitr. **7**. 411. 1905. — Lipstein, Die Ausscheidung der Aminosäuren bei Gicht und Leukämie. Hofmeisters Beitr. **7**. 527. 1905. — Fossnar, Ueber das Vorkommen von freien Aminosäuren im Harn. Zt. phys. Ch. **47**. 15. 1906.
105. Lewin, Beitr. zum Hippursäurestoffwechsel. Zt. klin. M. **42**. 371. 1901.
106. Camerer, Der Gehalt des menschlichen Harns an N-haltigen Körpern. S. 28. Tübingen 1901.
107. Soetbeer, Ein Stoffwechselversuch bei Gicht. Zt. phys. Ch. **50**. 55. 1903.
108. Lieblein, Ueber die Bestimmung der Azidität des Harns. Zt. phys. Ch. **20**. 52. 1895.
109. Strauß, Ueber die Einwirkung des kohlensauren Kalks auf den Stoffwechsel. Zt. klin. M. **31**. 493. 1897.
110. Stocvis, Zur Kenntnis der P_2O_5-Ausscheidung bei Arthritis. Ctb. f. med. W. **1875**. 801. — Bouchard, l. c. (Anm. 3). S. 271. — Berthollet u. Scudamore, bei Bouchard zitiert.
111. Ebstein, Beitr. zur Lehre von der harnsauren Diathese. S. 142 ff. 1891. — Camerer, Lit. Nr. 101. — Weintraud, Beitr. zum Stoffwechsel in der Gicht. Charité-Ann. **20**. 215. 1895. — E. Pfeiffer, Lit. Nr. 46 (**1896**).
112. Waldvogel, Der Stoffwechsel im Gichtanfall. Ctb. Stoffw. **3**. 1. 1902. — Umber, Einfluß nukleinhaltiger Nahrung auf die Harnsäurebildung, in G. Klemperer's Untersuchungen über Gicht und harnsaure Nierensteine. S. 16. Berlin 1896. — Schmoll, l. c. (Anm. 9).
113. Loewi, Zur Kenntnis des Nuklein-Stoffwechsels. Exp. Arch. **44**. 1. 1901. — Vogt, l. c. (Anm. 9).
114. Reale, Sulfate de chaux dans les urines des arthritiques. Sem. méd. **1903**. 368.
115. Salomon u. Mohr, Zur Physiologie und Pathologie der Oxalsäurebildung und Ausscheidung. D. Arch. klin. M. **70**. 486. 1901.
116. Grube, Zur Aetiologie des sog. Diabetes mellitus. Zt. klin. M. **27**. 465. 1895.
117. Strauß, Ueber den Einfluß verschiedener Zuckerarten auf die Zuckerausscheidung. B. klin. W. **1898**. 398 u. 420.
118. Badt, Ueber die Reaktion der Gichtkranken auf Traubenzucker. Ctb. f. d. ges. Phys. u. Path. des Stoffw. **1906**.
119. von Noorden und Schliep, Ueber individualisierende diätetische Behandlung der Gicht. B. klin. W. **1905**.

Drittes Kapitel.

Die Fettsucht.

Von

Carl von Noorden.

I. Der Energieumsatz.

Fettsucht entsteht durch langwährendes Mißverhältnis zwischen Nahrungszufuhr und Stoffverbrauch. Es wurde gezeigt, daß bei Nahrungsüberschuß auch Eiweiß im Körper bleiben und von ihm als dauernder Gewinn angesetzt werden kann (Bd. I, 337 u. 548). Die Mengen sind in der Regel klein; hohe Werte erreichen sie nur bei enormem Kalorienüberschuß, der in Wirklichkeit für die Entstehung der Fettsucht selten in Betracht kommt; oder da, wo aus besonderen Gründen lebhaftes Zellenwachstum stattfindet (conf. Bd. I, 556 ff.). Der überwiegende Teil des Nahrungsüberschusses bereichert — von diesen Ausnahmen abgesehen — die Fettlager; manchmal ist es sogar die ganze Summe, und nichts vom Mastfutter kommt dem Eiweißansatz zu gute [E. Pflüger (1)]. Sehen wir von dem Eiweiß ab, das unter günstigen Umständen erspart wird, so bleibt als gesicherte Tatsache:

Ueberschuß von Nahrung über den Verbrauch führt zur Fettanreicherung und bei langer Dauer des gleichen Mißverhältnisses zur Fettleibigkeit. Hieraus ergibt sich: Fettleibigkeit kann entstehen:

a) bei erhöhter Nahrungszufuhr, aber normalem Energieverbrauch,

b) bei normaler Zufuhr, aber vermindertem Energieverbrauch. Hier ist zu unterscheiden zwischen vermindertem Energieverbrauch infolge von Muskelträgheit etc. und vermindertem Energieverbrauch infolge von krankhaft herabgesetzter Oxydationsenergie der Zellen, syn. echter Verlangsamung des Stoffwechsels.

c) bei Vereinigung beider Zustände.

Wieviel diese Faktoren zur Entstehung der einzelnen klinischen Formen der Fettsucht beitragen, und wie sie sich dabei gegenseitig unterstützen, gehört in die Handbücher der speziellen Pathologie. Ich verweise auf die ausführliche Darstellung der Fragen, die ich in Nothnagel's Sammelwerk darüber gab [von Noorden (2)].

Hier hat uns nur die Frage zu beschäftigen, ob es eine Form von Fettleibigkeit gibt, die auf Verminderung der protoplasmatischen Zersetzungsenergie beruht und sich damit als eine wahre Anomalie des Stoffwechsels charakterisiert.

1. Fettleibigkeit bei normaler Zersetzungsenergie
(exogene Fettsucht).

Die klinische Erfahrung läßt keinen Zweifel, daß es Fettleibige gibt, die bei einem innerhalb normaler Grenzen gelegenen Umfang von Arbeitsleistung ausschließlich dem gewohnheitsmäßigen Vielessen ihren Zustand verdanken. Hier kann sowohl die größere Masse der Nahrung den Ausschlag geben, wie auch die besondere Art derselben, z. B. die Vorliebe für fettzubereitete Fleisch- und Mehlspeisen, die mit geringem Volum hohen Kalorienwert verbinden.

In der Regel pflegt sich der Mensch, bei völlig freier Wahl der Kost, durch viele Jahre in einem gleichmäßigen, mittleren Ernährungszustand zu halten; d. h. er regelt seine Nahrungsaufnahme unwillkürlich nach den wahren Bedürfnissen des Körpers. Das Gleichgewicht bleibt natürlich nicht in jedem Augenblick gewahrt; der eine Tag bringt vielleicht eine kleine Ueberschreitung des Bedarfs, der andere vielleicht eine kleine Unterbilanz; aber im Durchschnitt wird das richtige getroffen. Der mittlere Bedarf betrug, wie wir nach bekannten Werten annehmen wollen, z. B. für einen gesunden Mann von 70 Kilo, bei gewohnter Beschäftigung, 40 Kalorien pro Körperkilo und Tag zusammen 2800 Kalorien. Die Nahrung setzte sich im Durchschnitt zusammen aus etwa:

120 g	Eiweiß	492	Kalorien
150 „	Fett	1395	„
30 „	Alkohol	210	„
170 „	Kohlenhydrat . . .	700	„
	Summa . .	2797	Kalorien.

Kleine Veränderungen der Kost, teils in ihrer Auswahl, teils in ihrer Zubereitung oder Menge, bringen es nun mit sich, daß die tägliche Nahrung von jetzt an etwas kalorienreicher ausfällt, etwas mehr Albuminate, Fette und Kohlenhydrat enthaltend, und sich z. B. durchschnittlich um den Wert von 200 Kalorien erhöht, während die übrigen Lebensgewohnheiten nicht geändert werden. Die einen Wert von 200 Kalorien darstellende Nahrungsmenge ist so gering, daß sie weder dem Augenmaß noch dem Sättigungsgefühle sich kundgibt, und die Person nach bestem Gewissen aussagen kann, sie habe ihre Nahrungsaufnahme nicht geändert und sei doch allmählich fettleibiger geworden.

Die 200 Kalorien, um die es sich handelt, sind enthalten in z. B.:

$^1/_3$ Liter Milch,
oder 25 g Butter,
„ 200 „ fettarmem Fleisch,
„ 100 „ fettreichem Fleisch,
„ 90 „ Roggenbrot,
„ $^4/_{10}$ Liter leichtem Bier.

Verhältnisse unter denen Menschen unbewußt zu einer etwas kalorienreicheren Nahrung übergehen, kommen im täglichen Leben sehr häufig vor. Wie viel aber der geringe tägliche Nahrungsüberschuß von 200 Kalorien ausmacht, ergibt folgende Berechnung. Der gesamte Nahrungsüberschuß wandert mit geringen, für die Berechnung belanglosen Abzügen, in das Fettpolster, und zwar entsprechen 200 Kalorien 21,5 g Fett. Für das Jahr ergibt sicht also eine Fettanreicherung von 7,85 Kilo, oder — da das Fettgewebe auch Wasser enthält — eine Gewichtszunahme von ca. 11 Kilo.

Das hier herangezogene Beispiel charakterisiert ungemein zahlreiche Fälle des praktischen Lebens. Es soll rechnerisch darlegen, wie sich aus unbedeutenden Ueberschreitungen des wirklichen Nahrungsbedarfs (Erhaltungskost) allmählich bedeutende Grade von Fettleibigkeit entwickeln können, und es soll ferner zeigen, wie große, bezw. wie kleine Kost- und Kalorienwerte dabei in Betracht zu ziehen sind.

Mit so entstehender Fettsucht sind jene Fälle prinzipiell gleichwertig, wo das Mißverhältnis zwischen Nahrung und Umsatz durch unverständige und gewohnheitsmäßige Einschränkung der Muskelarbeit, bei voller Kost, geschaffen wird. Die Fälle sind gleichfalls außerordentlich häufig. Diese Menschen werden fett, sei es weil sie aus Bequemlichkeit oder wegen Gebrechen (z. B. Herzfehler, Erkrankungen der Bewegungsorgane etc.) nicht genug körperlich arbeiten und eine „sitzende Lebensweise" führen, sei es weil sie infolge phlegmatischen Temperamentes mit den tausend kleinen und kleinsten Bewegungen, die selbst die ruhigste Lebensweise mit sich bringt, haushälterischer umgehen, als ihre lebhafteren Mitmenschen. Die Individuen kranken aber nicht an verminderter Verbrennungsenergie. Wäre den Zellen die Gelegenheit zur Arbeit geboten, sie würden ebenso verschwenderisch wirtschaften, wie die Zellen jedes Durchschnittsmenschen. Wenn sich Einschränkung der Muskelarbeit mit überreichlicher Kost verbindet — ein nur allzu häufiger Fall —, so verdoppelt sich natürlich die Gefahr des unerwünschten Fettansatzes.

Fettsucht, auf diese Weise entstanden, ist gewiß als „Krankheit" zu bezeichnen; denn sie schädigt die Funktionen vieler Organe, insbesondere des Gefäßsystems, und sie kann wesentlich zur Verkürzung des Lebens beitragen. Dennoch kann man sie nicht unter die eigentlichen Stoffwechselkrankheiten rechnen; der Stoffwechsel ist und bleibt normal, aber die Lebensweise ist anormal (exogene Fettsucht).

Sowohl die klinische Erfahrung, wie das klinische Experiment (cf. nächsten Abschnitt) lehren, daß diese Form der Fettleibigkeit bei weitem die häufigste ist. Sie ist allgemein anerkannt; eine offene Frage ist nur, ob daneben noch eine Form der Fettleibigkeit existiert, die auf krankhafter Verminderung des Energieumsatzes beruht.

2. Fettsucht durch Verlangsamung des Stoffwechsels (endogene Fettsucht).

Das allgemeine Urteil von Aerzten und Laien geht entschieden dahin, daß viele Personen infolge besonderer „Konstitution" fettleibig

werden, obwohl sie nicht mehr essen und nicht weniger arbeiten, als der Durchschnittsmensch, oder sogar durch Nahrungsbeschränkung und Muskelbetätigung der Fettsucht entgegenwirken. In die Sprache der Stoffwechsellehre übersetzt, würde dies heißen: die Ursache der Fettleibigkeit liegt hier bei einem Mindermaß der Zersetzungsenergie, mit anderen Worten bei einer Anomalie der protoplasmatischen Tätigkeit, die sowohl ererbt, wie im späteren Leben erworben sein könnte. Die Anomalie läßt sich zweckmäßig mit dem viel mißbrauchten Worte „Verlangsamung des Stoffwechsels" kennzeichnen. Ich verstehe darunter, daß die Gewichtseinheit Protoplasma zur gleichen äußeren Arbeit weniger Stoff verbrennt, als beim Durchschnittsmenschen.

Die Frage läßt sich nur durch sorgfältige und z. T. sehr schwierige Untersuchungen beantworten. Man hat verschiedene Wege eingeschlagen:

a) Messung des Sauerstoffverbrauches,

b) Ermittelung des ganzen Tagesumsatzes,

c) Berechnung der gewohnten Kost, die — längere Zeit hindurch befolgt — zur Erhaltung oder zur Erhöhung des Körpergewichtes führte.

a) Messung des Sauerstoffverbrauches.

Die ersten Untersuchungen wurden von mir (3), mit freundlicher Unterstützung von N. Zuntz, ausgeführt; sie bezogen sich auf die Nüchtern- und Ruhewerte des O_2-Verbrauches bei zwei fettleibigen Personen. (Ueber die Methode und ihre Tragweite vergl. Bd. I, 198 ff.) Dazu kamen später gleichsinnige Versuche von O. Thiele und O. Nehring, R. Stüve, A. Magnus-Levy, A. Jaquet und N. Svenson, H. Salomon (4).

Die folgende Tabelle umschließt das gesamte bisher vorliegende Material:

Name	Alter (Jahre)	Gewicht kg	Körperlänge cm	O_2-Verbrauch (Minute) ccm	O_2-Verbrauch pro kg u. Min. ccm	Autor
Herr D.	30	94,0	167	256,1	2,71	v. Noorden
Frl.	35	70,0	klein	233,1	3,33	„
Frau E.	—	124,5	—	287,2	2,31	Thiele-Nehring
Herr P.	35	97,0	—	272,0	2,80	Stüve
Kind H.	4	46,8	129	153,6	3,15	Magnus-Levy
Frl. Mal.	64	69,5	151	239,8	3,45	„
Fr. St.	56	76,0	144	188,6	2,48	„
Frl. E. Kr.	25	77,0	156	226,6	2,94	„
Fr. Kr.	57	88,0	?	330,2	3,74	„
Frl. Bn.	43	107,0	160	257,3	2,40	„
Fr. Ha.	32	111,4	160	320,2	2,88	„
Fr. Schn.	41	133,3	152	282,0	2,12	„
Herr A. S.	23	80,2	174	257,8	3,22	„
Herr Mar.	43	80,1	169	278,6	3,48	„
Herr Stab.	71	91,5	169	258,0	2,82	„
Herr Dr. D.	28	92,7	167	262,2	2,83	„
Herr Ha.	46	96,0	167	231,2	2,41	„

Name	Alter (Jahre)	Gewicht kg	Körper-länge cm	O_2-Verbrauch (Minute) ccm	O_2-Verbrauch pro kg u. Min. ccm	Autor
Herr D. O.	48	109,0	167	307,2	2,82	Magnus-Levy
Herr E. H.	28	126,0	163	414,0	3,29	Jaquet-Svenson
Herr L. K.	53	112,0	173	357,0	3,17	"
Herr K. Z.	46	90,0	165	268,0	2,97	"
Derselbe	46	90,0	165	232,0	2,58	"
Frl. J. L.	18	98,0	168	249,0	2,54	Salomon
Frl. R. J.	16	73,0	163	199,0	2,72	"

Einige dieser Durchschnittszahlen für Sauerstoffverbrauch überschreiten wahrscheinlich den wahren Ruhe-Nüchtern-Wert, da die Patienten nicht genügend an die Versuchstechnik gewöhnt waren und sich nicht ruhig genug verhielten. Selbst wenn man dies berücksichtigt und von allen Zahlen ein durch Versuchsfehler bedingtes Plus von 10% abzieht, sind sie doch noch zu hoch, um den Schluß auf Erniedrigung der protoplasmatischen Zersetzungsenergie uns aufzunötigen. Einige der Werte liegen allerdings — sowohl absolut, wie im Verhältnis zur Körperlänge und zum Gewicht — an der untersten Grenze des normalen (cf. die Normalwerte Bd. I, 222ff.); sie sind vielleicht schon pathologisch, aber eine sichere Gewähr haben wir nicht dafür, und deshalb können wir sie nicht zu weittragenden Folgerungen benützen. Hier ist zu bedenken, daß die auf das Körpergewicht bezogenen Werte niedriger als normal ausfallen müssen, ohne damit pathologische Verhältnisse kundzugeben. Denn bestimmend für Energieumsatz und Sauerstoffverbrauch ist ja nicht die ganze Körpermasse, sondern nur die Masse des atmenden lebenden Protoplasmas; das in Zellen ruhende Fett beteiligt sich an dem Energieumsatz in keiner Weise. Vielleicht würde man pathologische Abweichungen entdecken, wenn man die gefundenen Werte auf die Oberflächenentwicklung des Körpers bezöge. Leider geben die vorliegenden Mitteilungen nicht die Möglichkeit, sie zu berechnen; bei späteren Untersuchungen muß man darauf achten. Die nötigen Anhaltspunkte für die Berechnung finden sich bei M. Rubner (5).

Bei Arbeitsversuchen ergab sich, daß der rüstige, muskelstarke Fettleibige die Arbeit mit dem gleichen Energieaufwand wie der Gesunde bestreitet. Schwächliche fettleibige Personen nützen dagegen die zur Arbeit mobil gemachten Kalorien weniger ökonomisch aus. Der Arbeitsnutzeffekt beim Treppensteigen war nur 11%, gegenüber 25% normal (cf. Bd. I, 231ff.).

Neue Gesichtspunkte schien die Arbeit von Jaquet und Svenson zu versprechen. Auch sie fanden, wie die mitgeteilte Tabelle zeigt, keine auffallende Erniedrigung des Nüchtern-Ruhewertes. Doch untersuchten sie weiterhin die Steigerung des Sauerstoffverbrauches nach Nahrungsaufnahme, und gelangten zu dem Schluß, „daß die durch Nahrungsaufnahme bedingte Steigerung der Verbrennungsprozesse (cf. Bd. I, 226ff.) bei den Fettsüchtigen bedeutend geringer und von geringerer

Dauer gewesen sei, als beim normalen Menschen; man könne bei ihnen eine evidente Tendenz zur Ersparnis des ihnen zugeführten Materials konstatieren, groß genug um ceteris paribus einen gewissen Fettansatz zu erklären". M. a. W. die Fettleibigen sollen die gleiche Verdauungsarbeit mit geringerer Wärmeverschwendung, also sparsamer geleistet haben. Dies würde in der Tat eine wahre „Verlangsamung des Stoffwechsels" bedeuten. Aber die Berechnung von Jaquet und Svenson ist unrichtig und unzulässig. Sie berechnen, um wie viel Prozent der Nüchtern-Ruhewert durch die Verdauungsarbeit erhöht wird, und finden die Steigerung wesentlich geringer als in den Normalversuchen von A. Magnus-Levy. Dabei werden zwei Faktoren aufeinander bezogen, die nichts miteinander zu tun haben (Energieverbrauch in der Ruhe und Verdauungsarbeit). Man darf, wenn das Körpergewicht vom Durchschnitt wesentlich abweicht, nur die absoluten Steigerungen, die die Verdauungsarbeit bei Gesunden und bei Fettleibigen veranlaßt, mit einander vergleichen. Tut man dies, so kommt man zu nahezu gleichen Werten[1]).

In einem Falle F. Reach's (6) (15 jähriger Knabe von 63 kg Gewicht) erhob sich der Sauerstoffverbrauch in der dritten Stunde nach dem Mittagessen um 19 ccm, in der fünften Stunde um 41 ccm über den Ruhe-Nüchternwert (208,9 ccm). Die erste Zahl ist kleiner als irgend eine bisher bekannte, die zweite durchaus normal.

1) Zum Beweis seien die Tabellen auf Seite 386 und 387 bei Jaquet-Svenson analysiert:

Ruhewert O_2-ccm	Steigerung des O_2-Verbrauchs (pro Kilogramm und Minute)									
	nach Frühstück			nach Mittagessen						
	1. Stunde	2. Stunde	3. Stunde	1. Stunde	2. Stunde	3. Stunde	4. Stunde	5. Stunde	6. Stunde	
338	+70	—	+11	—	+93	—	+89	—	+7	Pat. L. K.
322	+59	—	+11	+79	—	+49	—	+34	—	
339	+41	—	+14	+72	—	+48	—	+4	—	
Mittel	+57	—	+12	+81		+62		+15		
268	—	+33	—	—	+47	—	+40	—	—	Pat. K. Z.
268	—	+72	—	—	+50	—	+20	—	—	
Mittel	—	+52	—	—	+49	—	+30	—	—	
217 (normal)	+58	+58	+35	+87	+76	+58	+41	+36	+19	Magnus-Levy (7) (Mitt. aus 3 Vers.).
				+82		+50		+27		

Die Abweichungen der Zahlen vom normalen Mittelwert sind teils nach oben, teils nach unten gerichtet. Sie sind viel zu gering, um weittragende Schlußfolgerungen daraus zu ziehen. Dies erscheint noch bedenklicher, wenn man im Original bei Magnus-Levy die Einzelwerte nachsieht, aus denen er die Durchschnittszahl gewann. Es kommen bei gesunden Menschen Abweichungen vor, die größer sind als die, welche Jaquet-Svenson für pathologisch halten. Vergl. auch Bd. I, S. 227 (Magnus-Levy).

Vielleicht ist es richtig, daß manche Fettleibige bei der Arbeit — speziell bei der Verdauungsarbeit — sparsamer wirtschaften; ich selbst habe schon früher auf diese Möglichkeit hingewiesen. Von der Möglichkeit zur Sicherheit ist aber noch ein weiter Schritt. Die bisherigen Versuche von Jaquet-Svenson und Reach können nicht als zureichendes zuverlässiges Beweismaterial betrachtet werden; es müssen viel umfangreichere Untersuchungen beigebracht werden. Wie zurückhaltend man mit Schlußfolgerungen sein muß, geht aus den kritischen Erörterungen von Magnus-Levy hervor (vergl. Bd. I, 198 ff.).

b) Ermittelung des ganzen Tagesumsatzes.

Hierüber liegt nur eine einzige, dafür aber breit angelegte und glänzend durchgeführte Untersuchungsreihe von M. Rubner (5) vor. Er verglich den Stoffumsatz unter Berechnung sämtlicher Einnahmen und Ausgaben, einschließlich der CO_2-Produktion bei zwei Knaben, von denen der eine 11 Jahre alt war, bei Gewicht von 25,65 kg und 135 cm Körperlänge; der andere, fettleibige, war 10 Jahre alt, bei Gewicht von 40,59 kg und 136 cm Körperlänge. Da es sich um zwei Brüder handelte, die in genau der gleichen Umgebung aufgewachsen waren, lag die Vermutung nahe, daß es sich bei dem einen um endogene Fettsucht handle.

Er fand, daß der fettsüchtige Knabe nicht im geringsten etwas erkennen ließ, was als verminderte Lebensenergie aufgefaßt werden könnte; sein Kraftwechsel war größer als bei dem mageren Bruder und stimmte mit dem eines Nichtfettsüchtigen von gleichem Gewicht völlig überein:

	Kalorien aus				
	Eiweiß	Fett	Kohlenh.	Summe	
Magerer Knabe (25,6 kg)	225	655	635	1515	M. Rubner.
Fetter Knabe (40,6 kg)	230	828	779	1817	
Knabe, 24 kg (gesund)	271	355	963	1584	W. Camerer (8).
Knabe, 40 kg (gesund)	328	428	1148	1904	

Bei Berechnung auf 1 kg Körpergewicht ergaben sich natürlich Unterschiede. Die Wärmebildung betrug beim Mageren 52,0 und beim Fetten 43,6 Kalorien pro Tag und Kilogramm; Rubner berechnete nun aus dem spezifischen Gewicht der beiden Knaben (beim mageren spezifisches Gewicht = 1038, beim fetten = 975), um wie viel der Fettleibige fettreicher war als der andere. Wäre nach Abzug des berechneten Fettüberschusses der Energieumsatz beider Knaben völlig gleich gewesen, so hätte man beim Fettleibigen einen Umsatz von 35 Kalorien pro Kilogramm erwarten müssen; tatsächlich betrug er 43,6 Kalorien [1]). Die nach Abzug des Fettüberschusses übrigbleibende Körpermasse hatte also einen wesentlich lebhafteren Stoffverbrauch als beim Mageren.

Bei Bezugnahme auf die Körperoberfläche lagen die Werte nahe bei einander. Auf 1 qm Oberfläche trafen bei Erhaltungskost an Umsatz:

1) Ueber die Berechnungsart verweise ich auf das Original.

beim Mageren . . . . 1290 Kalorien
beim Fetten . . . . 1321 „

Bei anderer Gelegenheit hatte Rubner gefunden: auf 1 qm Oberfläche wurden in 24 Stunden produziert:

bei einem mageren Manne von 58 kg . . . 316,08 g CO_2
„ „ fetten „ „ 101 „ . . . 325,20 „ „

Auch hier war offenbar nach Abzug des überschüssigen Fettes die übrigbleibende Körpermasse lebhafter tätig als beim Mageren.

Rubner's Versuche sind die genauesten, die wir besitzen. Sie beweisen, daß sich starke Fettleibigkeit entwickeln kann, obwohl die Zersetzungsenergie des Protoplasma nicht geringer, ja sogar größer ist als normal. Natürlich darf man sie nicht verallgemeinern. Es wäre sehr wichtig, sie auf eine große Zahl fettleibiger Individuen auszudehnen, namentlich auf solche, wo das klinische Urteil, unter Erwägung aller äußeren Umstände, auf „endogene" Fettsucht lautet. Leider sind die Versuche außerordentlich mühsam und zeitraubend.

c) Berechnung der Kost.

Diese Ermittelungen haben den Vorzug, daß sie leicht auf eine große Zahl von Individuen ausgedehnt werden können. Es bedarf aber genauer Sachkenntnis und kritischer Umsicht des Beobachters, um sie vertrauenswert zu machen. Es liegen nun einige Beispiele vor, aus denen mit Sicherheit hervorzugehen scheint, daß die betreffenden Personen ihr hohes Körpergewicht behaupteten oder gar an Gewicht zunahmen, obwohl der Kalorienwert ihrer Kost weit unter dem auf sie anzuwendenden Durchschnitt lag.

v. Noorden (9): Ein 35jähriger Mann von 102 kg, der sich viele und anstrengende Bewegung im Freien machte, genoß 3 Monate lang eine Nahrung, deren täglicher Wert 1720 Kalorien nicht überschritt. Nach Ablauf der 3 Monate wog er 101 kg. Bei normalem Energieumsatz wäre sein Verbrauch mindestens um 1000 Kalorien höher einzuschätzen gewesen, und er hätte bei der innegehaltenen Kost erheblich abmagern müssen. In der Tat magerte ein anderer Mann bei gleicher Kost und viel weniger Muskelarbeit in 4 Wochen von 98 kg auf 93,2 kg ab.

v. Noorden (9): Eine 65jährige Frau von 86 kg gewann in 6 Wochen bei einer Kost von höchstens 900 bis 1000 Kalorien 0,5 kg. Sie machte sich freilich nur wenig körperliche Bewegung, aber unter normalem Ablauf der Stoffwechselvorgänge hätten doch starke Gewichtsverluste eintreten müssen.

H. Schwenkenbecher (10) berichtet aus klinischer Beobachtung über 2 fettleibige Mädchen, deren Körpergewicht erst zu sinken anfing, als die Nahrungszufuhr bis auf 17 Kalorien pro kg erniedrigt wurde (Bettruhe, absolute Klausur). Die absolute Höhe der Kalorienzufuhr betrug 1020 (Marie S., 19 Jahre alt) und 1105 (Sophie W., 17 Jahre alt).

H. Salomon (4): Ein 16 jähriges fettleibiges Mädchen nahm bei einer Kost von 1300 Kalorien innerhalb 8 Tagen von 71,4 auf 71,9 kg zu (viel Bewegung im Freien, genaueste Kontrolle auf meiner Krankenabteilung). Bei Zufuhr von 1900 Kalorien blieb einige Monate später das Gewicht konstant. Das Mädchen hatte neben dem überreichlichen Fettpolster eine kräftig entwickelte Muskulatur und war in ihren Bewegungen recht lebhaft[1]).

In allen diesen, so vorsichtig wie möglich beurteilten Fällen hätte die Ermittelung des Umsatzes nach Rubner's Methode wohl sicher ein anderes Resultat ergeben, als bei seinem fettleibigen Knaben. Weiteres Material zu sammeln, ist dringend erforderlich. Einstweilen läßt sich die Frage, ob es Fälle von Fettsucht gibt, die auf Erniedrigung des protoplasmatischen Energieumsatzes beruhen, nur mit Zurückhaltung bejahen. Jedenfalls sind die Fälle viel seltener, als das oberflächliche Urteil von Laien und manchen Aerzten anzunehmen geneigt ist.

3. Beeinflussung des Energieumsatzes.

a) Schilddrüsenfütterung.

Unabhängig von einander entdeckten Yorke-Davies (13) und H. Wendelstadt (14), welch starken Einfluß die Darreichung von Schilddrüsensubstanz auf das Körpergewicht Fettleibiger ausübt. Die Mitteilungen O. Leichtenstern's (15), die sich im wesentlichen auf Wendelstadt's Beobachtungen stützten, verschafften den Entfettungskuren mit Schilddrüsenpräparaten eine kurze Hochflut der Popularität. Auf meiner Klinik zeigte dann mein damaliger Assistent A. Magnus-Levy (16), daß die entfettende Wirkung auf echter Erhöhung des Energieumsatzes beruhe (Steigerung des O_2-Verbrauchs und der CO_2-Abgabe). Dies ist später durch zahlreiche Arbeiten bestätigt worden, namentlich durch eine zweite gründliche Studie von Magnus-Levy (4). Ich begnüge mich mit der Erwähnung der fundamentalen Tatsache, da ihre biologische Bedeutung und ihre Einzelheiten an anderen Stellen dieses Werkes ausführlich besprochen werden (cf. Kap. Schilddrüse etc.). Auf die klinisch-therapeutische Frage, warum die Schilddrüsenbehandlung der Fettleibigkeit so schnell wieder verlassen wurde, gehe ich hier nicht ein. Ich verweise auf meine Monographie über Fettsucht (2).

b) Kastration.

Nach allgemeinem klinischen Urteil sollen kastrierte Männer und namentlich Frauen zur Fettsucht neigen. Seit vielen Jahrzehnten werden solche Fälle als typische Beispiele der konstitutionellen, auf „Verlangsamung des Stoffwechsels" beruhenden Fettleibigkeit angeführt. A. Loewy und P. F. Richter (17) traten mit dem tierischen Experiment an die Frage heran, indem sie den respiratorischen Gaswechsel bei männlichen

1) Ein weiterer Fall, über den E. Stadelmann (11) berichtet, hat der eingehenden Kritik Rubner's nicht Stand gehalten.

und weiblichen Hunden, vor und nach der Kastration, untersuchten. Beim weiblichen Tier sank der O_2-Verbrauch pro kg Körpergewicht um ca. 20 % des ursprünglichen Wertes, beim männlichen Tiere um ca. 14 %, und zwar schneller als beim weiblichen. Absolut betrachtet, d. h. nicht auf das kg berechnet, sank der Gesamtumsatz der Hündin nach der Kastration um ca. 12 %. Gemäß späterer Mitteilung von A. Loewy (18) war die gleiche Verminderung, gegenüber dem ursprünglichen Wert, noch nach $2^1/_2$ Jahren vorhanden. Dann trat ein weiteres Sinken ein.

Wenn diese experimentellen Erfahrungen auf den Menschen übertragen werden dürfen — und dies ist wohl der Fall — so hätten wir ein glänzendes Beispiel für das Vorkommen der endogenen Fettsucht und eine befriedigende Erklärung für die oben gemeldeten klinischen Erfahrungen an Kastraten.

H. Lüthje (19), der sich gleichfalls mit der Frage beschäftigte, kommt freilich zu anderen Ergebnissen. Er fand keinen Unterschied im Energieumsatz von kastrierten und nicht-kastrierten Hündinnen. Doch heben A. Loewy und P. F. Richter (20) mit Recht hervor, daß Lüthje's Versuche nicht beweiskräftig sind und die Resultate ihrer eigenen Versuche nicht umstoßen.

Auf Einzelheiten gehe ich nicht ein, da ich auf andere Stellen dieses Buches verweisen kann (cf. Bd. I, S. 415).

c) Wasserbeschränkung.

Seit J. Oertel's und E. Schweninger's Mitteilungen über die Praxis der Entfettungskuren ist bei Aerzten und Laien die Meinung aufgekommen, daß Wasserbeschränkung wesentliches zur Entfettung beitrage, und daß die Wirkung auf Steigerung des Fettumsatzes, bezw. des ganzen Stoffwechsels beruhe (21). Die Tatsache, daß das Verbot reichlichen Wassergenusses häufig die auf Entfettung gerichteten Bestrebungen unterstützt, in anderen Fällen aber nicht das geringste fördert, kann nicht mehr bestritten werden. Doch schon die klinische Analyse lehrte, daß die Wirkungen des Dürstens auf den Organismus nicht in der Beeinflussung des Fett- und Energieumsatzes zu suchen seien, sondern auf ganz anderen Faktoren beruhen, die zwar für die Klinik der Fettsucht ein sehr großes, für die Stoffwechsellehre der Fettsucht aber gar kein Interesse haben [v. Noorden, G. Rosenfeld, H. Salomon (22)].

Nachdem schon an gesunden Tieren gezeigt worden war, daß der Fettumsatz durch Wasserbeschränkung nicht sinke (A. Landauer, W. Straub), bestätigte H. Salomon dies durch ausgedehnte Untersuchungen, die er auf meine Veranlassung bei fettleibigen und nicht-fettleibigen Menschen ausführte (23, 24, 4). Die Ermittelung des respiratorischen Gaswechsels ergab:

	Sauerstoffverbrauch pro Minute[1]) vor dem Dürsten	Durst-periode	nach dem Dürsten
Chlorose . . .	221,8 ccm	206,6 ccm	204,3 ccm
" . . .	242,3 "	233,5 "	234,7 "
" . . .	217,5 "	205,6 "	202,6 "
Anämie . . .	209,4 "	196,6 "	202,7 "
Nephritis . . .	203,7 "	196,5 "	202,9 "
Fettsucht . . .	262,5 "	249,5 "	—
" . . .	214,1 "	198,9 "	199,1 "

Von wesentlichem Einfluß des Dürstens auf den Energieumsatz kann man nichts finden. Jedenfalls ist eher Verminderung als Erhöhung des Umsatzes aus den Versuchen herauszulesen. Die Oertel-Schweninger-sche Deutung ihrer klinisch-therapeutisch interessanten und wichtigen Entdeckung muß endgültig fallen. Wir brauchen sie auch nicht mehr, da die bekannten Nebenwirkungen des Dürstens — Einfluß auf die Aufnahmefähigkeit für feste Nahrung, Einfluß auf die Zirkulationsorgane — völlig zur Erklärung des Erfolges hinreichen (22).

II. Der Eiweissumsatz.

Daß Fettleibige bei gewöhnlicher reichlicher Ernährung ihren Eiweißbestand leicht behaupten, stand niemals in Frage, nachdem schon die alten Untersuchungen der Voit'schen Schule den Fettreichtum des Körpers ebenso wie die fettreiche Nahrung als eiweißersparend erkannt hatten. Doch steht dahin, ob dieses für kurze Stoffwechselbeobachtungen zweifellos giltige Gesetz sich auch in dem chronischen Verlaufe der Fettsucht immer bewahrheitet. Denn auf die Dauer ist der Eiweißbestand des Körpers nicht allein von der Kostform abhängig, sondern auch von den Arbeitsbedingungen der eiweißreichen Gewebe, insbesondere der Muskulatur. Wenn diese nicht geübt wird, sondern im Fette gleichsam erstickt, so wird der Körper muskelschwach und wird mit der Zeit Eiweiß abgeben, trotz der ausgiebigsten Ernährung. Im exakten Versuche ist dies freilich noch nicht nachgewiesen, und wird wohl auch kaum nachgewiesen werden können, weil zu lange Versuchsreihen nötig wären.

Brennender und interessanter war die Frage, wie sich der Eiweißumsatz während der Entfettungskuren verhielt. Sie bedurfte um so mehr der Erledigung, als zahlreiche Debatten über die zweckmäßigste Form der Entfettungsdiät, insbesondere die Diskussionen (25) zwischen Oertel und Ebstein in der Mitte der achtziger Jahre, die Frage auf theoretischem Wege zu lösen versucht hatten, und von F. Hirschfeld,

1) Die hier mitgeteilten Zahlen sind Mittelwerte aus langen Reihen gut m einander stimmender Untersuchungen des Gaswechsels (Ruhe-Nüchternwerte).

G. Klemperer u. a. gelehrt wurde (26), daß bei Ueberernährung stets Eiweißansatz, bei Unterernährung (dazu gehören ja die Entfettungskuren) stets Eiweißverluste zu gewärtigen wären. Den breiten und ermüdenden theoretischen Erörterungen wurde durch exakte Untersuchungen ein Ende gemacht. von Noorden und C. Dapper (27) zeigten, daß man bei Fettleibigen die Kalorienzufuhr bis auf nahezu die Hälfte des berechneten Bedarfs heruntersetzen und damit starke Gewichtsverluste erzwingen kann, ohne daß N vom Körper verloren wird. Hierin verhält sich der Fettleibige anders, als ein Mensch mit geringem oder mittlerem Fettpolster. Der Fettreichtum beugt in gewissem Grade den nachteiligen Wirkungen der Unterernährung auf den Körpereiweißbestand vor. Natürlich hat die Schutzwirkung ihre Grenzen. Bei der Kalorienbeschränkung, die man vernünftiger Weise zum Zwecke der Entfettung vorschreibt, werden sie aber nicht überschritten.

Die entgegengesetzten Resultate F. Hirschfeld's (28), die sich wohl aus allzu brüsker Verminderung der Eiweiß- und Kalorienzufuhr erklären [Dapper (29)], sind vereinzelt geblieben. In zahlreichen späteren Untersuchungen, unter den mannigfachsten Variationen der Eiweiß- und Kalorienzufuhr, wurden die Befunde von Noorden's und Dapper's durchaus bestätigt. [E. Pfeiffer, A. Magnus-Levy, Dapper, H. Salomon, E. Allard, A. Orgler (30)]. Alle erzielten, wenn nicht ganz extreme Nahrungsbeschränkungen vorgenommen wurden, mindestens N-Gleichgewicht, manchmal sogar einen kleinen N-Ansatz während der Entfettungskuren. Um dieses günstige Resultat zu sichern, ist die Vereinigung von allmählich steigender Muskelarbeit mit der Kalorienbeschränkung ratsam; dadurch werden die Bedingungen für Eiweißansatz erheblich gebessert (cf. Bd. I, 564 u. 569 Anm.).

Bemerkenswert ist ein sehr gründlicher Stoffwechelversuch von E. Hellesen (31), den er bei einem 12jährigen fettleibigen Mädchen ausführte. So lange die Kost nur um $^1/_5$ bis $^2/_5$ der Erhaltungskost vermindert war, gelang es, Stickstoffgleichgewicht zu behaupten — besser wenn das Fett, als wenn die Kohlenhydrate beschnitten wurden. Bei weiterer Erniedrigung der Kalorienzufuhr kam es aber zu starken N-Verlusten. Dies stimmt zu der klinischen Erfahrung, daß Kinder durch energische Entziehungskuren wesentlich und oft für lange Zeit geschwächt werden.

Im Gegensatz zu den gewöhnlichen Entfettungskuren brachte die Anwendung von Schilddrüsenpräparaten in der Regel starke N-Verluste [E. Grawitz, L. A. Gluzinski und Ig. Lemberger, A. Magnus-Levy u. a. (32)]; cf. Kapitel Schilddrüse. Dies war einer der Gründe, warum die Schilddrüsentherapie bei Seite geschoben wurde. Auch übertriebene Wasserbeschränkung ist für den Eiweißbestand des fettleibigen Organismus gefährlich [H. Salomon (4)].

III. Die Verdauungsorgane.

Daß dyspeptische Störungen verschiedener Art bei Fettsüchtigen vorkommen, ist aus der Klinik bekannt. Im Vordergrund stehen Obstipation und ihre Folgen. Hieran, sowie an die häufigen Hämorrhoidalbeschwerden der Fettleibigen sei nur erinnert.

1. Die Appetenz.

Die Appetenz ist bei Fettsucht geringen und mäßigen Grades meist gut, ja sogar sehr gut. Die physiologischen engen Beziehungen zwischen wahrem Nahrungsbedarf der Gewebe und dem Trieb zur Nahrungsaufnahme scheinen durchbrochen; daraus ergibt sich relative Unmäßigkeit im Essen und weiteres Fortschreiten des Fettansatzes. In höheren Graden der Fettsucht liegt die Appetenz oft darnieder. Es wird im ganzen wenig gegessen, und doch dauert die Fettsucht an oder nimmt zu. Diese Individuen sind meist sehr hinfällig; sie kranken in der Regel an jener Form, die man vom klinischen Standpunkt aus als „anämische Fettsucht" bezeichnet, die aber in der Stoffwechsellehre keine Sonderstellung beanspruchen kann. Die Zunahme des Fettbestandes trotz geringer Nahrungszufuhr erklärt sich hinreichend aus der Muskelruhe, zu der die Schwäche den Kranken verurteilt.

2. Magensekretion.

Spezielle Arbeiten über die Magenverdauung der Fettleibigen liegen nicht vor. Ich hatte öfters Gelegenheit bei fettleibigen Personen Magenausspülungen vorzunehmen. In der Regel waren Salzsäureproduktion und Magenentleerung normal, auch dann, wenn Magenbeschwerden allgemeiner Art geklagt wurden. Daneben war eine größere Zahl von Fällen mit herabgesetzter Salzsäureproduktion und reichlicher Schleimabsonderung zu verzeichnen, seltner Fälle von Superazidität. Bei neunzehn Fettleibigen, deren Magen wegen verschiedener dyspeptischer Beschwerden untersucht wurde, fand ich 10 mal normales Verhalten der Salzsäure, 6 mal Subazidität oder Anazidität, 3 mal Hyperazidität. Alle diese Störungen sind als zufällige Komplikationen zu betrachten, und haben mehr für die Klinik als für die Stoffwechselpathologie Interesse [von Noorden (33)].

Ueber die Absonderung von Galle und Bauchspeichel ist nichts bekannt. Ueber den Einfluß, den die nicht ganz seltenen Komplikationen mit Pankreaskrankheiten auf die Verdauung ausüben, siehe Band I, S. 705 ff.

3. Nahrungsresorption.

Ueber die Nahrungsresorption sind gelegentlich von Untersuchungen über den Eiweißumsatz der Fettleibigen Erfahrungen gesammelt. Man fand sie in bezug auf die wichtigsten Faktoren, Trockensubstanz, Stick-

stoff, Fett durchaus normal, so daß ich auf die Mitteilung von Zahlen hier verzichten kann [von Noorden, C. Dapper, V. Ludwig, Jacoby, E. Hellesen, H. Salomon (34)]. Nur in einem Falle Rubner's (5) war die Ausnutzung der N-Substanz geschädigt. Der täglichen Aufnahme von 9,0 g N (59,9 g Eiweiß) stand ein Verlust von 1,88 g N gegenüber (20,91 %). Rubner bezieht mit Recht dieses Einzelergebnis nicht auf eine der Fettsucht zukommende Stoffwechselanomalie, sondern auf eine zufällige Verdauungsstörung.

IV. Das Blut.

1. Blutmenge.

In höheren Graden der Fettsucht dürfte wohl stets eine relative Oligämie vorhanden sein, d. h. die Blutmasse ist verringert im Verhältnis zum Körpergewicht. Bei gemästeten Schweinen fand sich nur 2,25 % Blut, gegenüber dem Normalwert von 7,8 % [Heißler (35)]. Für den Menschen liegen keine Zahlen vor.

2. Konzentration.

Die Konzentration des Blutes erleidet zumeist keine wesentliche Veränderung. So hat C. Bouchard in der Regel bei Fettsüchtigen ca. 5 Millionen Blutscheiben gefunden. Bei Individuen, die noch muskelstark sind, und bei denen der Kliniker von „plethorischer Fettsucht" spricht, scheinen Erhöhungen der Blutdichte nicht selten zu sein. E. H. Kisch (37) fand bei 79 von 100 Fettleibigen den Hämoglobingehalt normal oder etwas erhöht (bis zu 120 % der Norm). Er bediente sich der Methode von Fleischl, die freilich nicht ganz zuverlässig ist. In 21 % der Fälle war das Hämoglobin vermindert; hier waren teils Syphilis, teils Alkoholmißbrauch, teils Menstruationsstörungen vorhergegangen. Auch J. Oertel (38) fand den Hämoglobingehalt bei Fettsüchtigen mit normaler Herzkraft und ohne sonstige Zeichen von Zirkulationsstörungen öfters erhöht (um 5—8 % gegenüber dem normalen Durchschnitt). Bei fünf kräftigen, sehr fettreichen Männern, deren Blut mein früherer Assistent H. Poll untersuchte, fanden sich 5,2 bis 5,8 Millionen Erythrozyten. Die beiden einzigen Fälle mit ausgesprochener Hyperglobulie, die ich beobachtete, betrafen gleichfalls sehr fettleibige Individuen (115 kg, 7,2 Millionen; — 105 kg, 7,7 Millionen).

Andererseits leiden viele Fettsüchtige an Anämie mit dünnem Blute. Schon das Aussehen weist darauf hin, und die Blutuntersuchung bestätigt es. Man hat eine eigne Form „anämische Fettsucht" daraus konstruiert. Dies hat, wie ich an anderer Stelle ausführlich begründete [v. Noorden (39)] zwar eine klinische, besonders prognostische und therapeutische Berechtigung, aber die Anämie ist doch nur als Komplikation und nicht als eine der Fettsucht engverbundene Stoffwechselstörung aufzufassen. Bei Kisch fand sich in 21 % der Fälle Hämoglobinarmut der Fettsucht zugesellt. O. Leichtenstern (40) fand viermal Exstinktionskoeffizienten

von: 1,106 — 1,187 — 1,191 — 1,075 gegenüber durchschnittlich 1,298 bei gleichaltrigen gesunden Personen, In Spätstadien, wenn Herzschwächezustände und Hydropsie zugegen, kann der Hämoglobingehalt sogar bis zur Hälfte der Norm absinken (Kisch). Bei fünf stark fettleibigen Frauen, die sehr anämisch aussahen, aber keine Oedeme hatten, fanden wir: 60 bis 70 % der normalen Hämoglobinmenge (Gowers' Hämoglobinometer).

Besonders wichtig sind Blutuntersuchungen, die im Verlaufe von Entfettungskuren ausgeführt sind. E. Grawitz stellte solche auf meine Bitte bei zwei Patientinnen an, deren Stoffwechsel C. Dapper gleichzeitig beobachtete (41).

Frau Kl., 51 Jahre alt. Gewicht vor Beginn der Entfettungskur 78,85 kg, die Patientin erhielt in der Nahrung dauernd zwischen 14 und 15 g N. Die Kalorienzufuhr betrug anfangs 1470 bis 1500, und wurde allmählich bis auf 1120 vermindert. In der ganzen Zeit bestand N-Gleichgewicht. Das Körpergewicht sank an den 32 Versuchstagen allmählich bis auf 73,1 kg.

	Trockensubstanz des Blutes	Trockensubstanz des Serums
2. Tag	21,49 %	9,77 %
6. „	20,34 „	10,59 „
18. „	19,69 „	9,90 „
24. „	20,04 „	8,84 „
30. „	20,35 „	?
32. „	19,29 „	9,20 „

Frau E. S., 44 Jahre alt. Gewicht vor Beginn des Versuchs 80,9 kg, die Patientin erhielt in der Nahrung die gleiche N-Menge wie die vorige. Der Kaloriengehalt betrug im Anfang der Entfettungskur 1480 bis 1500, und wurde allmählich bis auf 920 vermindert. Es bestand N-Gleichgewicht oder geringer N-Ansatz mit Ausnahme der letzten acht Tage, an denen die Kalorienzufuhr unter 1000 sank. Das Endgewicht am 40. Versuchstage war 74,3 kg.

	Trockensubstanz des Blutes	Trockensubstanz des Serums
2. Tag	21,10 %	9,50 %
6. „	22,85 „	9,76 „
18. „	21,82 „	9,35 „
24. „	22,00 „	9,58 „
32. „	20,82 „	9,97 „
44. „	20,29 „	8,64 „

Beide Patientinnen erlitten eine geringe Einbuße der Blutkonzentration während der Entfettungskur. Sowohl Blutkörperchen wie Serum sind daran beteiligt. Besonders auffallend ist die Abnahme bei der zweiten Patientin am Schluß des Versuches; sie fiel in eine Zeit, wo die Kalorienzufuhr ungewöhnlich stark eingeschränkt wurde, und auch Körpereiweißverluste nicht mehr zu verhüten waren.

Bei A. Dennig ist ein Fall erwähnt, der den Einfluß des Dürstens beleuchtet (42). Der fettsüchtige junge Mann (23 Jahre alt, 93 kg schwer) nahm an 6 Tagen nur je 635 ccm Flüssigkeit. Das spezifische Gewicht des Blutes betrug vor der Wasserentziehung 1028,5, am Ende der Durstzeit 1031,8. Das Gewicht sank um 4 kg. Es kam nur zu Wasserverlusten, nicht zur Fettabgabe. Dafür war der Kalorienwert der Kost zu hoch (2900 Kalorien).

3. Alkaleszenz.

Die Alkaleszenz des Blutes war in zwei Fällen Burmin's herabgesetzt (Landois' Methode). Er bezeichnet als normal 182—218 mg NaOH für 100 ccm Blut. Bei einem Fettsüchtigen von 144 kg fand er 164 mg, bei einem anderen von 104 kg 146 mg NaOH; normaler Gehalt an Hämoglobin und Blutkörperchen (43). Conf. die Bemerkungen von Magnus-Levy Bd. I, 192.

4. Fett im Blute.

Fett soll im Blute von Fettsüchtigen einige Male vermehrt gefunden sein. Kisch (37) gibt an, der normale mittlere Fettgehalt stiege bei exzessiver Fettsucht von 0,2 bis 0,3 auf das doppelte und dreifache. Auch Cantani (44) bezeichnet für hochgradige Fälle Lipämie als etwas häufiges. Speziellere Angaben über die Menge des Blutfettes werden von ihm nicht gemacht. Ich habe mehrfach das Blut bei hohen und höchsten Graden der Fettleibigkeit untersucht. Der charakteristischen milchigen Trübung des Serums begegnete ich niemals. Neue Untersuchungen sind wünschenswert. Sie müssen natürlich auf die Zeit und die Art der letzten Nahrungsaufnahme Rücksicht nehmen, da auf der Höhe der Fettverdauung der Fettgehalt des Serums schon normaler Weise auf mehr als 1 % steigen kann.

V. Der Harn.

1. Die Harnmenge.

Die Harnmenge ist bei Fettsüchtigen, wenn besondere Komplikationen abwesend, normal oder etwas unter dem Durchschnitt. Z. B. fand Kisch (37) bei 25 Fettleibigen im Mittel 1450 ccm pro Tag. Ich fand bei 10 sehr fettleibigen Männern 1250 bis 1550 ccm, bei 12 sehr fettleibigen Frauen 1080 bis 1350 ccm. Die Menge der Flüssigkeitseinfuhr war dabei den Patienten freigestellt. Wo die Werte unter dem normalen Durchschnitt bleiben, erklären sie sich meistens durch starke Schweißabsonderung, zu der ja Fettsüchtige neigen. Andere Male sind Komplikationen im Spiel, wie Nieren- und Herzkrankheiten. Von diesen und anderen besonderen krankhaften Verhältnissen abgesehen, die mit der Fettsucht als Stoffwechselstörung nichts zu tun haben, wird die Harnmenge der Fettsüchtigen häufig auch durch therapeutische Eingriffe beherrscht. In erster Stelle ist die Beschränkung der Wasseraufnahme zu nennen, die jetzt von den meisten Fettsüchtigen — auch ohne spezielle

ärztliche Verordnung — ausgeübt wird. Beim Gesunden muß daraus natürlich Verminderung der Harnmenge entspringen; bei Fettsüchtigen mit gesunden Zirkulations- und Sekretionsorganen liegen die Dinge, wie Oertel (38) zeigte, nicht anders: mit Reduktion der Flüssigkeitsaufnahme — gewisse Grenzen vorausgesetzt — sinkt die Harnmenge ungefähr proportional, so daß sie ca. 68 bis 80 % der genossenen Wassermenge entspricht.

Sind aber Herzschwäche, Hydropsien, Hydrämie zugegen, so wird beim Fettsüchtigen ebenso wie beim hydropischen Herzkranken die Harnmenge durch Reduktion der Getränke nicht immer entsprechend vermindert, häufig bleibt sie gleich oder steigt sogar. Daraus entspringt dann eine Entwässerung des Körpers, die zur Besserung der Zirkulationsverhältnisse vieles beitragen kann. Bei Oertel finden sich schöne Beispiele dafür. Ein Beispiel aus eigener Beobachtung möge hier folgen:

Ein 52jähriger Patient hatte 2 Monate vor der Beobachtung 125 kg gewogen. Dann entwickelten sich im Anschluß an eine Ueberanstrengung Herzschwäche und Oedeme der unteren Extremitäten. Durch letztere stieg das Gewicht allmählich auf 142 kg. Die Behandlung bestand für die Zeit, auf die sich die Tabelle bezieht, ausschließlich in allmählicher Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr. Die feste Nahrung wurde nicht vermindert, da mit Rücksicht auf den Schwächezustand des Herzens die notwendige Entfettungskur auf später vertagt wurde.

Beobachtungstage	Flüssigkeitszufuhr im Mittel	Harnmenge im Mittel	Bemerkungen
1 bis 3	2550 ccm	950 ccm	Flüssigkeitszufuhr nach eigener Wahl. Anfangsgewicht 142 kg
4 „ 6	2000 „	960 „	—
7 „ 9	1500 „	1050 „	—
10 „ 12	1000 „	1480 „	—
13 „ 18	800 „	1900 „	Endgewicht 123 kg.

2. Stickstoffhaltige Substanzen.

a) Gesamtstickstoff cf. Eiweißzersetzung, S. 199.

b) Mischung der Stickstoff-Substanzen.

G. Leven (45), der das Verhältnis Gesamt-N zu Harnstoff-N untersuchte, und G. Setti (46), der auch andere N-haltige Harnbestandteile in Betracht zog, fanden normale Werte. Setti's Patient war 40 Jahre alt und wog 103 kg. Die Analysen ergaben an drei aufeinanderfolgenden Tagen:

	1. Tag	2. Tag	3. Tag
Gesamt-N	21,07 g	24,75 g	21,92 g
Davon in Harnstoff	86,76 %	87,18 %	87,62 %
„ „ NH_3	3,86 %	3,72 %	4,05 %
„ „ Harnsäure	1,20 %	1,11 %	1,07 %
„ im Rest	8,18 %	7,99 %	7,26 %

Auch meine Untersuchungen, über die ich schon in der ersten Auflage dieses Werkes berichtete, ergaben normale Zahlen: Harnstoff-N 85 bis 88 %, Ammoniak-N 3 bis 6 %, Harnsäure-N 1 bis 2 % des Gesamtstickstoffs.

c) Harnsäure.

Die älteren Zahlen, die ohne Berücksichtignng der Purinkörper-Einfuhr gewonnen sind, ergaben normale Zahlen [0,6 bis 0,8 g Harnsäure, von Noorden (2)]. Ich habe, während milder Entfettungskuren, bei drei Fettsüchtigen, die zunächst purinfreie Nahrung und dann an je zwei Tagen eine Zulage von 400 g Ochsenfleisch (Rohgewicht) erhielten, Harnsäurebestimmungen ausführen lassen:

Versuchstag	Nahrung	Patient 1 (106 kg)	Patient 2 (112 kg)	Patient 3 (126 kg)
1	purinfrei			
2	"	0,409	0,510	0,389
3	"			
4	"			
5	+ 400 g Fleisch	0,681	0,800	0,572
6	+ 400 " "	0,720	0,803	0,791
7	purinfrei	0,479	0,522	0,500
8	"	0,411	0,527	0,376

Die Werte waren bei den drei Patienten, die übrigens keinerlei Komplikationen darboten, durchaus normal. Conf. S. 157.

d) Albuminurie.

Albuminurie ist in hochgradigen und namentlich in langbestehenden Fällen von Fettsucht ein sehr häufiger Begleiter, Zirkulationsstörungen und Erkrankungen der Niere sind die Ursache. Zum Stoffwechsel der Fettsüchtigen steht die Albuminurie nicht in Beziehung. Ch. Bouchard (36) fand Albuminurie bei 26 % der Fettsüchtigen; in meiner Statistik wiederholt sich fast die gleiche Zahl: 27,6 % [von Noorden (2)].

3. Stickstofffreie Bestandteile.

a) Oxalsäure.

Im Harn der Fettsüchtigen werden häufig Kristalle von oxalsaurem Kalk gefunden, manchmal in großer Menge [Cantani, Ch. Bouchard, Kisch, H. Immermann (47)]. Die hieraus abgeleitete Folgerung, es sei die Oxalsäure vermehrt, und die weitere Hypothese, daß Verminderung der Oxydation die Ursache sei, sind nicht stichhaltig, weil die Beurteilung der Oxalsäuremenge nach dem Sedimente bekanntlich zu groben Täuschungen Anlaß gibt. Quantitative Angaben finden sich nur bei Kisch (48), leider ohne genügende Berücksichtigung der Harnmenge und der Ernährungsweise. Er fand bei 9 Patienten mit hochgradiger allgemeiner Fettsucht im Liter Harn: 18,0—11,0—11,3—11,7—5,4—40,0—4,9—7,5—5,8 mg Oxalsäure und in 4 weiteren Fällen: 5,8—11,7—11,3—6,3 mg. Nur eine Zahl (40 mg) erhebt sich über die Norm; dies kann ein Zufall sein, bedingt durch die unbekannte Zusammensetzung der Nahrung.

b) Azetonkörper.

Ich habe schon früher einmal mitgeteilt, daß Fettleibige, trotz wesentlicher Beschränkung der Nahrungsaufnahme (Unterernährung) keine Azetonurie bekommen (49). Dies hat sich auch weiterhin bestätigt; Fettleibige, die lange Zeit hindurch zum Zwecke der Entfettung nur 50 bis 60 g Kohlenhydrat genossen, und im übrigen nur von Eiweiß und Fett lebten, schieden nicht mehr als die normalen Spuren Azeton aus; hier macht sich der antiketogene Einfluß der Gewöhnung geltend. Wenn man aber Fettleibige zunächst mit reichlich Kohlenhydrat ernährt und entzieht ihnen dieses darauf plötzlich, so steigt die Azetonurie ebenso wie beim Gesunden [in einem Falle auf 2 dg, in einem zweiten Falle auf 3,1 dg am dritten Tage. L. Mohr (50)].

c) Zucker.

Die häufige Gesellung von Glykosurie und Fettsucht ist bekannt (51). Frerichs hatte unter je 100 Diabetikern 15 % Fettleibige, J. Seegen 30 %, Ch. Bouchard 45 %, von Noorden 21 %. Kisch sah bei mehr als der Hälfte der Fälle von hochgradiger „hereditärer" Lipomatosis auch Diabetes sich entwickeln, bei den „erworbenen" Formen von Fettsucht in 15 %. Wie ich an anderer Stelle dieses Buches erörterte (cf. S. 26), muß für gewisse Fälle offen gehalten werden, ob nicht die diabetische Erkrankung das primäre, der überreichliche Fettansatz das sekundäre ist („diabetogene Fettsucht").

Wir haben uns hier mit dem mehr gelegentlichen Auftreten von Glykosurie bei Fettleibigen zu beschäftigen. W. Fleiner und F. Hirschfeld (52) halten dies für eine häufige Erscheinung, bedingt durch allzu üppige Lebensweise und zu geringe Muskelarbeit. Eine größere Bedeutung käme ihr nicht zu. Wenn auch das gelegentliche harmlose Auftreten einer Zuckerreaktion bei Fettsüchtigen keineswegs bestritten werden soll, möchte ich doch vor solchem Optimismus warnen; denn nur allzu oft sah ich einige Jahre nach diesen Vorboten einen regelrechten Diabetes sich entwickeln. Ebenso muß ich als ungünstiges Zeichen betrachten, wenn Fettleibige auf mäßige Zufuhr von Traubenzucker (100 g) mit alimentärer Glykosurie reagieren. Gewöhnlich bleibt die Reaktion aus. Unter 15 Fettleibigen, die ich nach 100 g Glykose Zucker ausscheiden sah, sind 5 später an echtem Diabetes erkrankt [von Noorden (53)]. Richtig ist freilich, daß für die Glykosurie der Fettleibigen Muskelarbeit stärker als sonst bei Diabetes ins Gewicht fällt. Z. B. schied ein fettleibiger Diabetiker an drei Ruhetagen im Mittel 25,1 g und an zwei Marschtagen, bei völlig gleicher Diät, gar keinen Zucker aus.

Mit vereinzelten Mitteilungen über die Häufigkeit der alimentären Glykosurie bei Fettleibigen — wie wir sie in der Literatur mehrfach finden — ist nichts anzufangen. Dagegen wären fortlaufende Untersuchungen an einem größeren einheitlichen Material sehr wünschenswert und wichtig. Sie würden aufklären, welche prognostische Bedeutung

wir dem Auftreten von alimentärer Glykosurie bei Fettleibigen beizumessen haben, und sie würden uns damit wertvolle Fingerzeige für die prophylaktische Therapie des Diabetes an die Hand geben.

VI. Einfluss der Fettsucht auf die Tätigkeit des Hautorgans.

1. Wasserabgabe.

Während sichere Unterschiede der Wärmeproduktion sich bei Gesunden und Fettsüchtigen experimentell nicht nachweisen ließen (cf. S. 189 ff.), sind solche in der Verteilung der Wärmeabgabe gefunden worden. Nach den Untersuchungen von M. Rubner und seinen Schülern A. Schattenfroh, A. Broden und H. Wolpert verhält sich die Wasserdampfabgabe bei niederen Temperaturen und bei trockener Luft beim Mageren und beim Fettleibigen gleich (54). Auch mäßige Arbeitsleistung steigert sie bei trockener Luft nicht wesentlich, bei feuchter Luft nur wenig, z. B.:

Die stündliche Wasserdampfabgabe betrug bei 20—22°

beim Mageren (58 kg) in trockener Luft in der Ruhe	60 g
„ Fetten (101 „) „ „ „ „ „ „	56 „
„ Mageren in trockener Luft bei mittlerer Arbeit	60 „
„ Fetten „ „ „ „ „ „	80 „
„ Mageren in feuchter Luft in der Ruhe	25 „
„ Fetten „ „ „ „ „ „	27 „
„ Mageren „ „ „ bei mittlerer Arbeit	50 „
„ Fetten „ „ „ „ „ „	78 „

Zum gleichen Ergebnis kam A. Schwenkenbecher beim Vergleich von mageren und fettleibigen Kindern (10).

Dagegen steigt bei höherer Temperatur, insbesondere wenn sich Feuchtigkeit der Luft und Arbeit hinzugesellen, die Wasserabgabe der Fettleibigen weit über die Norm. Die Temperaturgrenze von 28—30° bildet einen Wendepunkt in der Art der Wärmeregulation der Fettleibigen.

Temp.	Wasserabgabe pro Stunde beim Mageren		Temp.	Wasserabgabe pro Stunde beim Fetten	
	Ruhe	Arbeit		Ruhe	Arbeit
30°	100 g	145 g	28—30°	134 g	169 g
35°	160 „	170 „	36—37°	**217** „	**357** „
30°	65 „	110 „	28—30°	**201** „	**178** „
35°	—	—	36—37°	**441** „	**535** „

Von den 535 g Wasserabgabe im letzten Versuch entfielen 269 g auf Verdunstung und 266 g auf Schweiß[1]). In den Versuchen, deren

1) In dem profusen Schweiß der Fettleibigen können ansehnliche Mengen Stickstoff den Körper verlassen. Ed. Cramer (55) berechnet Werte bis zu 1,88 g am Tage (bei angestrengter Arbeit eines Fettleibigen); dies war 12 % des N in Harn + Kot. Auch bei C. Dapper verminderte sich an den Tagen mit starker Schweißproduktion der Harn-Stickstoff um 1,0—1,5 g, offenbar weil N-haltige Stoffwechselprodukte durch den Schweiß entführt wurden (55).

Zahlenergebnisse fett gedruckt sind, kam es gleichzeitig zu Erhöhung der Blutwärme (0,9—2,3°). Der Fettleibige besitzt also eine geringere Akkommodationsbreite der Wärmeabgabe und es kann, wenn sich ungünstige Verhältnisse häufen (hohe Außentemperatur, Feuchtigkeit der Luft, Arbeit), zu bedenklichen Wärmestauungen kommen. Auch die Wasserverluste, die zur Förderung der Wärmeabgabe aufgeboten werden, erreichen eine beunruhigende Höhe. Es wurden bei Fettleibigen unter solchen Umständen Abgaben von 3—4 Liter Wasser innerhalb weniger Stunden beobachtet. Diese experimentellen Befunde stimmen durchaus mit den klinischen Erfahrungen überein.

2. Fettabscheidung.

G. Leubuscher (56), der einzige, der unter verschiedenen pathologischen Verhältnissen Studien über die Fettabscheidung der Haut machte, gibt an, daß korpulente Individuen eher weniger als mehr Fett durch die Talgdrüsen sezernieren. Er bestätigt damit eine gelegentliche Beobachtung Krukenberg's. Genauere Zahlenangaben fehlen.

Literatur.

1. Pflüger, Die Ernährung mit Kohlenhydraten und Fleisch oder auch mit Kohlenhydraten allein. Pflüger's Arch. **52**. 239. 1892.
2. von Noorden, Die Fettsucht (in Nothnagels spez. Path. u. Ther.). Wien 1900.
3. von Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. S. 448. Berlin 1893.
4. Thiele u. Nehring, Untersuchungen des respiratorischen Gaswechsels unter dem Einfluß von Thyreoidea-Präparaten etc. Zt. klin. M. **30**. 41. 1896. — Stüve, Untersuchungen über den respiratorischen Gaswechsel. Arb. aus dem städt. Krankenh. in Frankfurt a. M. Festschrift. S. 44. 1896. — Magnus-Levy, Untersuchungen zur Schilddrüsenfrage. Zt. klin. M. **33**. 269. 1897. — Jaquet u. Svenson, Zur Kenntnis des Stoffwechsels fettsüchtiger Individuen. Ebenda. **41**. 375. 1900. — Salomon, Ueber Durstkuren. v. Noordens Samml. klin. Abh. H. 6. Berlin 1905.
5. Rubner, Beiträge zur Ernährung im Knabenalter mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht. Berlin 1902.
6. Reach, Stoffwechseluntersuchungen an einem fettleibigen Knaben. Salkowski-Festschrift. S. 319. Berlin 1904.
7. Magnus-Levy, Ueber die Größe des respiratorischen Gaswechsels unter dem Einfluß der Nahrungsaufnahme. Pflügers Arch. **55**. 1. 1893.
8. Camerer, Der Stoffwechsel des Kindes. Tübingen **1894**.
9. von Noorden, Nr. 2. S. 30 u. 32.
10. Schwenkenbecher, Ueber die Ausscheidung des Wassers durch die Haut. D. Arch. klin. M. **79**. 29. 1904.
11. Stadelmann, Ueber Entfettungskuren. B. klin. W. **1901**. Nr. 25.
12. Rubner, Nr. 5. S. 31.
13. Yorke-Davies, Thyreoid-tabloids in obesity. Brit. med. Journ. **1894**. 7. June.
14. Wendelstadt, Ueber Entfettungskuren mit Schilddrüsenfütterung. D. med. W. **1894**. Nr. 50.
15. Leichtenstern, Ueber Myxödem und über Entfettungskuren mit Schilddrüsenfütterung. Ebenda.

16. Magnus-Levy, Ueber den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluß der Thyreoidea. B. klin. W. **1895**. Nr. 30.
17. Loewy u. Richter, Sexualfunktion und Stoffwechsel. Du Bois Arch. **1899**. Suppl. 174 und zur wissenschaftlichen Begründung der Organtherapie. B. klin. W. **1899**. Nr. 50. — Richter, Die praktische Bedeutung der Organtherapie. Berliner Klinik. H. 139. Berlin 1900.
18. Loewy, Neuere Untersuchungen zur Physiologie der Geschlechtsorgane. Ergebn. Phys. (Biochemie). **2**. 130. 1903.
19. Lüthje, Ueber die Kastration und ihre Folgen. Exper. Arch. **48**. 184. 1902 und **50**. 269. 1903.
20. Loewy u. Richter, Zur Frage nach dem Einfluß der Kastration auf den Stoffwechsel. Ctb. Phys. 22. Nov. 1902.
21. Oertel, Allgemeine Therapie der Kreislaufstörungen. Leipzig 1884. — Schweninger und Buzzi, Die Fettsucht. Sammlung med. Abh. Nr. 4. Wien und Leipzig 1894.
22. v. Noorden, Ueber die Indikationen der Wasserbeschränkung bei Entfettungskuren. Ther. Gegenw. **2**. 155. 1900. — Nr. 2, pag. 124. — Rosenfeld, Praxis der Entfettungskuren. Deutsche Aerzte-Ztg. **1904**. Heft 1. — Salomon, Nr. 4.
23. Landauer, Ueber den Einfluß des Wassers auf den Organismus. Ung. Arch. Med. **3**. 116. 1895.
24. Straub, Einfluß der Wasserentziehung auf den Stoffwechsel. Zt. Biol. **38**. 537. 1899.
25. Ebstein, Fett oder Kohlenhydrate? Wiesbaden 1885. — Oertel, Kritisch-physiologische Besprechung der Ebstein'schen Behandlung der Fettleibigkeit. Leipzig 1885; ferner die Diskussion des IV. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1885. S. 9—69.
26. Hirschfeld, Beiträge zur Ernährungslehre des Menschen. Virchows Arch. **114**. 301. 1889. — Betrachtungen über die Voit'sche Lehre von dem Eiweißbedarf des Menschen. Pflügers Arch. **44**. 428. 1889. — Klemperer, Untersuchungen über den Stoffwechsel und die Ernährung in Krankheiten. Zt. klin. M. **16**. 550 1889.
27. v. Noorden u. Dapper, Berl. physiol. Ges. 17. Febr. 1893. — Ueber den Stoffwechsel fettleibiger Menschen bei Entfettungskuren. B. klin. W. 1894. Nr. 24. — Dapper, Stoffwechsel bei Entfettungskuren. Zt. klin. M. **23**. 113. 1893. — Dapper, Ueber Entfettungskuren. Boas Arch. **3**. 1. 1898.
28. Hirschfeld, Behandlung der Fettleibigkeit. Zt. klin. M. **22**. 142. 1893. — Ueber den Eiweißverlust bei Entfettungskuren. B. klin. W. **1894**. 621. — Ueber den Nahrungsbedarf bei Fettleibigen. Berliner Klinik. Heft 130. 1899.
29. Dapper, Nr. 27 (1898).
30. Pfeiffer, Behandlung der Fettleibigkeit in Pentzoldt-Stintzings Handbuch der speziellen Therapie. **2**. 11. 1897. — Magnus-Levy, Salomon, Nr. 4. — Dapper, Nr. 29. — Allard, Ueber den Einfluß eines natürlichen Bitterwassers auf den Stoffwechsel. Zt. klin. Med. **45**. 340. 1902. — A. Orgler, Ueber Entfettungskuren im Kindesalter. M. med. W. **1905**. 367.
31. Hellesen, Ueber den N-Stoffwechsel bei einem an Adipositas nimia leidenden Kinde. Jb. Kindhk. N. F. **47**. 389. 1903.
32. Grawitz, Zur Wirkung des Thyrojodins auf den Stoffwechsel bei Fettsucht. Münch. m. W. **1896**. Nr. 14. — Gluzinski u. Lemberger, Ueber den Einfluß der Schilddrüsensubstanz auf den Stoffwechsel. Ctb. i. Med. **1897**. Nr. 4. — Magnus-Levy, Nr. 4.

33. v. Noorden, Nr. 2. S. 60.
34. v. Noorden u. Dapper, Nr. 27. — Ludwig, Ueber den Einfluß des Karlsbader Wassers auf den Stoffwechsel. Ctb. i. Med. 1896. Nr. 45/46. — Jacoby, Einfluß des Apentawassers auf den Stoffwechsel eines Fettleibigen. B. klin. W. 1897. Nr. 12. — Rubner, Nr. 5. — Hellesen, Nr. 31. — Salomon, Nr. 4.
35. Heißler, zitiert bei Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. S. 433. Berlin 1902.
36. Bouchard, Mal. par ralentissement de la nutrition. p. 114. 1890.
37. Kisch, Die Fettleibigkeit. Stuttgart 1888.
38. Oertel, Nr. 21. S. 36.
39. v. Noorden, Nr. 2. S. 47.
40. Leichtenstern, Untersuchungen über den Hämoglobingehalt des Blutes. S. 44. Leipzig 1878.
41. Grawitz, Nr. 35. S. 434 und Dapper, Nr. 27 (1898).
42. Dennig, Die Bedeutung der Wasserzufuhr für den Stoffwechsel. Zt. diät. Ther. **2**. 292. 1899.
43. Burmin, Alkaleszenz des Blutes bei pathologischen Zuständen. Zt. klin. Med. **39**. 365. 1900.
44. Cantani, Stoffwechselkrankheiten. III. Teil. Berlin 1881.
45. Leven, Les coefficients urinaires dans l'obésité. Journ. de Phys. **3**. 405. 1901.
46. Setti. Riv. Veneta di scienze med. **16**. 113. 1899. Ref. in Malys Tch. 1899. S. 742.
47. Cantani, Nr. 44. S. 36. — Kisch, Nr. 37. S. 128. — Bouchard, Nr. 36. S. 65. — Immermann, v. Ziemssens Handb. d. spez. Path. XIII. **2**. 353. 1876.
48. Kisch. Zur Kenntnis der Oxalsäureausscheidung bei Lipomatosis. B. klin. W. **1892**. 357. — Ueber den Einfluß der Trinkkur mit alkalischen Mineralwässern auf die Oxalsäureausscheidung. Ther. Monatsh. **1896**. 138.
49. v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. S. 178. Berlin 1893.
50. Mohr, Ueber Autointoxikationen mit Säuren, in v. Noordens Samml. klin. Abh. H. 4. S. 37. 1904.
51. Frerichs, Der Diabetes. S. 1886. Berlin 1884. — Seegen, Der Diabetes mellitus. S. 127. Berlin 1893. — Bouchard, Nr. 36. S. 186. — Kisch, Nr. 37. S. 152. — v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. S. 53. Berlin 1901. III. Aufl.
52. Fleiner, in der Diskussion zu v. Strümpell's Vortrag: Zur Aetiologie des Diabetes mellitus. Naturf.-Vers. 1896. Wien. klin. W. **1896**. 934. — Hirschfeld, Ueber die Beziehungen zwischen Fettleibigkeit und Diabetes. B. klin. W. **1898**. Nr. 10.
53. v. Noorden, Zur Frühdiagnose des Diabetes mellitus. XIII. Kongr. inn. Med. S. 481. 1895. — Nr. 2. S. 78.
54. Rubner, Nr. 5. S. 70 ff. — Schattenfroh, Respiratorische Versuche an einer fetten Versuchsperson. Arch. Hygiene. **38**. 93. 1900. — Broden u. Wolpert, Respiratorische Arbeitsversuche an einer fetten Versuchsperson. Ebendas. **39**. 298. 1901.
55. Cramer, Ueber die Beziehungen der Kleidung zur Hauttätigkeit. Arch. Hygiene. **10**. 269. 1890. — Dapper, Nr. 27 (1893).
56. Leubuscher, Ueber die Fettabscheidung des menschlichen Körpers. XVII. Kongr. inn. Med. S. 457. 1899.

Viertes Kapitel.

Die selteneren Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels.

Von

Carl Neuberg (Berlin).

Der Entwickelung der Kohlenhydratchemie ist es zu danken, daß sich zu der Jahrhunderte alten Kenntnis von der Glukosurie eine Reihe von Beobachtungen über ein Vorkommen anderer Zuckerarten oder deren näherer Abkömmlinge im menschlichen Harn gesellt hat. Zwar hat nicht eine dieser „nicht-diabetischen Glukosurien" die große praktische Bedeutung der Zuckerharnruhr, aber in ihrer Gesamtheit sind sie für die Erkenntnis vom Wesen des Kohlenhydratstoffwechsels und Zuckerumsatzes von bedeutender theoretischer Wichtigkeit.

Nicht immer gestaltet sich die Differentialdiagnose zwischen diesen, nach neueren Forschungen gar nicht so seltenen Zuständen und dem eigentlichen Diabetes ganz einfach, und in der Möglichkeit der Verwechselung mit letzterem liegt auch ein praktisch wichtiger Gesichtspunkt bei diesen Anomalien.

Wir beginnen mit der häufigsten dieser Erscheinungen, der Fruchtzuckerausscheidung.

I. Die Fruktosurie.

1. Allgemeines.

In der älteren Literatur sind eine ganze Reihe von Fällen beschrieben, in denen linksdrehende, gärungsfähige Harne entleert wurden, ferner solche, wo die polarimetrische und titrimetische Bestimmung des Zuckergehaltes Differenzen zu erkennen gab, die am einfachsten durch Annahme von linksdrehendem Fruchtzucker neben Glukose erklärbar waren.

Solche Beobachtungen sind von Zimmer, Ventzke, Czapek, Worm-Müller, J. Seegen und J. Mauthner, F. Roehmann, Charles, Cotton, Personne, Henniger sowie Marie und Robinson mitge-

teilt. Allein die Beurteilung dieser älteren Angaben hat mit großer Vorsicht zu erfolgen; denn die Unvollkommenheit der damaligen Methodik hat keine sichere Erkennung des Fruchtzuckers ermöglicht. Die am meisten charakteristische Erscheinung, die Linksdrehung, kann auch durch β-Oxybuttersäure, gepaarte Glukuronsäuren und Aminosäuren bedingt gewesen sein, Substanzen, die damals z. T. überhaupt noch nicht bekannt waren, z. T. nicht genügend berücksichtigt wurden. Insbesondere ist eine Verwechselung mit diesen letztgenannten Substanzen in den Fällen mit gleichzeitiger Glukosurie möglich gewesen, wo das Verhalten zu Hefe die Existenz eines zweiten gärungsfähigen Zuckers vorgetäuscht haben kann.

Einer strengeren Kritik hält wohl nur der Seegen-Mauthner'sche (1) Fall Stand; er ist später eingehend von E. Külz (2) untersucht. Dieser Autor isolierte aus größeren Mengen des Harns nach der Salkowski'schen Kupfersulfat-Alkalimethode einen Zucker, der sehr wahrscheinlich Lävulose gewesen ist.

Mehr Beweiskraft dürfen die einer späteren Epoche entstammenden Arbeiten von R. May (3) und W. Schlesinger (4) beanspruchen, noch einwandsfreier sind die mit einer sicheren Methodik nachgewiesenen Fälle aus neuester Zeit von H. Rosin und L. Laband (6), R. Lépine und Boulud (7) sowie von O. Neubauer (24).

Die letztgenannten Autoren haben den Fruchtzucker entweder analytisch überzeugend charakterisiert oder in Form beweisender Derivate, sei es als Calciumfruktosat (Herzfeld und Winter), sei es als Methylphenylosazon[1]) (Neuberg) isoliert; Neubauer hat ihn als solchen kristallisiert erhalten.

Die erwähnten Angaben beziehen sich auf die bisher immer noch geringe Anzahl von Fällen einer

2. reinen Lävulosurie,

wo Titration und Polarisation angenähert übereinstimmende Daten ergeben und man das Vorkommen einer zweiten Zuckerart ausschließen kann.

Reine Lävulosurie ist bei Individuen verschiedenen Geschlechts und ungleichen Lebensalters beobachtet. Die Quantität des entleerten Fruchtzuckers scheint erheblichen Schwankungen zu unterliegen. W. Schlesinger fand pro die 2,7 g, Lépine einen fast zehnmal so hohen Wert, 24 g. Diese Lävulosurie sah Neubauer bei völliger Kohlenhydratentziehung, ja schon der Ketosen, schwinden.

Zugleich mit Lävulose kann aber noch eine andere Zuckerart im Harn auftreten; gerade Fälle dieser Art scheinen neueren Untersuchungen zufolge am verbreitetsten zu sein, und zwar finden sich hier

---

1) Das asymmetrische Methylphenylhydrazin, $\frac{CH_3}{C_6H_5}\!>\!N-NH_2$, bildet von den natürlich vorkommenden Hexosen allein mit der Ketose Fruchtzucker direkt ein Methylphenylosazon, mit den isomeren Aldehydzuckern (Glukose, Galaktose, Mannose etc.) dagegen in der Regel nur die leicht zu unterscheidenden Hydrazone. Jedoch ist die Reaktion nur beweisend, wenn sie unter bestimmten Bedingungen (8) angestellt wird.

3. Fruchtzuckerausscheidung und Glukosurie vergesellschaftet.

Auf das häufige Auftreten dieser Erscheinung haben zuerst Rosin und Laband, R. Dub sowie Fr. Umber (9) die Aufmerksamkeit gelenkt. Leo Schwarz konnte diese Angaben bestätigen, indem er in 6 von 19 Fällen Fruchtzucker neben Glukose nachwies. Dieses gemeinsame Vorkommen ist bei Diabetesformen jeglicher Art konstatiert, Umber beobachtete es an 28 aufeinander folgenden Tagen 27 mal bei einem Fall von Glukosurie im kindlichen Alter. Bei den schwersten Diabetesfällen, die mit starker Azidosis einhergehen, vermißte Umber den Fruchtzucker fast niemals, namentlich dann nicht, wenn die Kohlenhydrataufnahme bei dem Patienten planlos erfolgte.

Bemerkenswert verhielt sich ein von O. Neubauer (24) beobachteter Fall von gemischter Melliturie. Bei Kohlenhydratentziehung schwanden Frucht- und Traubenzucker aus dem Harn; eingeführte Lävulose wurde gut verbrannt (mehr als 50 g), weniger vollständig dagegen Glukose (nur bis 15—25 g), die z. T. als Lävulose ausgeschieden wurde.

Die bei gemischter Melliturie entleerte Menge Fruktose ist meistens geringer als die des Traubenzuckers, jedoch liegen bei der Schwierigkeit der Bestimmung beider Zucker nebeneinander nur wenige genauere Angaben vor.

Alternierende Fälle von Glukosurie und Fruktosurie sind nicht mit Sicherheit bekannt. Ungeklärt ist noch die Natur des von Späth und Weil (25) beschriebenen Falles; hier wurde neben Lävulose eine zweite linksdrehende reduzierende Substanz ausgeschieden, doch war sie gärungsunfähig und ergab kein Osazon; Beziehungen zum eigentlichen Diabetes bestanden wahrscheinlich nicht.

Eine dritte Kategorie endlich wird durch die Erscheinungen der

4. alimentären Fruktosurie

repräsentiert. Sie ist am längsten bekannt und kann bei normalen wie diabetisch oder anderweitig erkrankten Menschen auftreten.

Bei Gesunden haben Fr. Moritz, J. Haycraft und H. Strauß (10) sichere Fälle von alimentärer Lävulosurie beschrieben, bei verschiedenen Graden eines bestehenden Diabetes Naunyn, Seegen, Cotton, Le Goff, W. Weintraud, Laves, Socin, Umber, Schlesinger und Schwarz (11).

Die Mengen des ausgeschiedenen Fruchtzuckers hängen bei der alimentären Lävulosurie der Diabetiker natürlich von der Größe des verabfolgten Fruktosequantums wie von der von Fall zu Fall wechselnden Toleranz ab. Umber (9) sah die tägliche Ausscheidung eines schweren Diabetikers von 259,5 g durch 100 g Lävulose auf 377,5 g „Zucker“ steigen und von diesem waren 25,17 g Fruchtzucker, d. h. $^1/_4$ der eingeführten Lävulosemenge.

Auch bei anderen als diabetischen Erkrankungen, z. B. bei solchen der Leber, kann die Assimilation des Fruchtzuckers in auffallender Weise vermindert sein, einerlei ob dieser frei, als Disaccharid (Rohrzucker) oder

als Polysaccharid (Inulin) verabfolgt wird; die hierdurch bedingten Unterschiede sind nur quantitativer Art.

In diagnostischer Beziehung wichtig ist der zuerst von H. Strauß (12) erhobene Befund, daß alimentäre Lävulosurie direkt den Ausdruck einer Funktionsstörung der Leber bilden kann. H. Sachs, B. Chajes, R. Lépine, Bayloc und Arnaud, J. Bruining u. a. haben die Richtigkeit und Zweckmäßigkeit der Strauß'schen Methode zur Prüfung der Leberfunktion bestätigt (13).

Bei andersartiger oder bei künstlich erzeugter Beeinträchtigung wichtiger Organe in ihrer Funktionsleistung scheint alimentäre Lävulosurie gleichfalls leicht einzutreten; so sah sie M. Porges (14) beim Hund nach Vergiftung mit Schilddrüsensubstanz, so beobachtete sie ferner Fr. Umber bei Choledochusverschluß und Pneumonie, Hans Sachs bei entleberten Fröschen. Zahlreich sind überhaupt die Erfahrungen des Tierexperimentes, daß durch den Ausfall der Leber die Toleranz für Fruchtzucker vermindert wird.

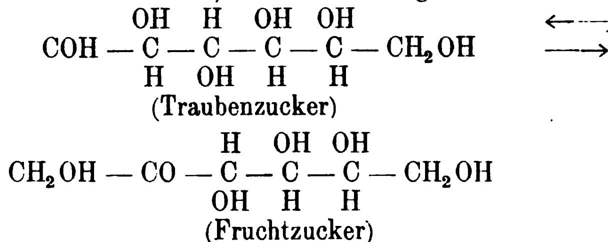
Im Hinblick auf die erwähnten Beziehungen der alimentären Lävulosurie zu den Leberfunktionen hat jüngst H. Schröter (23) bei Eklampsie auf ein Bestehen von alimentärer Lävulosurie geachtet, da Schmorl bei ersterer des öfteren Nekrosen in der Leber gefunden hat. Es ergab sich jedoch kein Anhalt für einen sicheren Zusammenhang der Fruchtzuckerausscheidung mit der Eklampsie. Dagegen zeigte sich, daß alimentäre Lävulosurie — Brocard (20) glaubt in einigen Fällen auch spontane Lävulosurie nachgewiesen zu haben — eine häufige Begleiterscheinung der Gravidität bildet; von 95 Schwangeren war sie bei 17, von 18 Wöchnerinnen bei 8 und von 6 Kreißenden bei der Hälfte nachweisbar. Durch die während der Gravidität öfter eintretende Affektion der Schilddrüse (vgl. Nr. 14) ist die alimentäre Lävulosurie der Schwangeren nicht bedingt, sondern sie ist nach Brocard als eine eigene Anomalie zu betrachten.

5. Aetiologie und Theorie der Lävulosurie.

Während es sich bei der alimentären Fruchtzuckerausscheidung um die Ueberschreitung der natürlichen Assimilationszone oder um eine Herabsetzung der Oxydationsgrenze handelt, kann eine solche Annahme weder für den eigentlichen Fruktosediabetes noch für die gemischt mit gewöhnlicher Zuckerharnruhr auftretende Lävulosurie gemacht werden; hier haben sich im Gegenteil in einzelnen Fällen alimentäre Einflüsse ausdrücklich ausschließen lassen. Rosin und Laband sowie May konnten nach Zufuhr von reichlichen Mengen Fruchtzucker und anderen Kohlenhydraten (z. B. auch von Glukose!) keine Vermehrung der ausgeschiedenen Fruktose oder Auftreten eines anderen Zuckers daneben in ihren Fällen von spontaner Lävulosurie erzielen. Eine geringe Beeinflussung beobachtete Umber bei einem schweren Diabetiker, der auch Fruchtzucker ausschied; 100 g zugeführter Lävulose wurden fast vollständig als Traubenzucker ausgeschieden, d. h. wurden im Sinne Min-

kowski's und Naunyn's über die Glykogenstufe in Blutdextrose verwandelt. Ganz gleich ist das Schicksal des Lävulosepolysaccharids, des Inulins (Umber).

Die früher nur schwer zu deutende unzweifelhafte Entstehung der Lävulose im Organismus hat durch die bekannten Untersuchungen von Lobry de Bruyn und Alberda v. Eckenstein etwas vom Rätselhaften verloren; die beiden holländischen Chemiker zeigten, daß Glukose und Lävulose unter der Wirkung von Hydroxylionen, vornehmlich von Spuren von Alkalien, aber auch durch Neutralsalze, z. B. Na-Acetat, proportional deren Dissoziation, ineinander übergehen.



(Traubenzucker)

(Fruchtzucker)

Den gleichen Uebergang von Traubenzucker in Lävulose sah H. Rosin (15) bei längerem Erhitzen in salzsaurer Lösung. Diese bemerkenswerte Beobachtung ist von H. Ost bestätigt (16).

Daß solche Atomverschiebungen auch im Tierkörper vor sich gehen, haben C. Neuberg und Paul Mayer (17) bei anderen Zuckern, den Mannosen, experimentell nachgewiesen; die Möglichkeit eines derartigen Bildungsmechanismus in corpore[1]) kann man also nicht von der Hand weisen. Tatsächlich haben Untersuchungen von C. Neuberg und H. Strauß (18) gelehrt, daß in dem menschlichen Körper auch ohne vorherige Lävulosezufuhr Fruchtzucker zugegen sein kann; ein gleiches fanden A. Gürber und D. Grünbaum (19) für das Fruchtwasser von Rind, Schwein und Ziege sowie Allantois- und Amniosflüssigkeit der Kuh, aber nicht beim Menschen, und Rosin und Laband haben den Nachweis der Fruktose im Aderlaßblute ihrer Patienten mit spontaner Lävulosurie wie bei gemeinsamer Glukose- und Fruktoseausscheidung geführt. Schwerer als die Entstehung ist die Ausscheidung der Lävulose zu deuten. Es sei daran erinnert, daß E. Voit und F. Voit bei subkutaner Verabfolgung im Vergleich mit Glukose einen leichteren Uebergang des Fruchtzuckers in den Harn konstatierten, daß C. v. Voit und M. Cremer (20) eine geringere Fähigkeit zur Aufspeicherung als Glykogen nachwiesen. Ferner sei daran erinnert, daß die 1851 von Bouchardat gemachte (fälschlich meist Külz zugeschriebene) Angabe von der besonders leichten Verbrennlichkeit der Lävulose nach neueren Untersuchungen von Naunyn, Schwarz, Lion und besonders Schlesinger nicht mehr unbestritten ist; zum mindesten bestehen starke individuelle Unterschiede in der Fruchtzuckertoleranz; letztere bleibt vielfach hinter der

1) J. Baer weist in seiner Dissertation (Straßburg 1899) auf die Irrtümer hin, denen man durch einen derartigen Uebergang von Glukose in Fruchtzucker bei Körperflüssigkeiten etc. durch chemische Manipulationen extra corpus anheimfallen kann.

für Traubenzucker beträchtlich zurück und hängt in hohem Grade von der Art und Verwertung der übrigen Nahrung ab [W. Falta (21)].

Freilich folgt aus O. Minkowski's (27) Versuchen am pankreaslosen Hund unzweifelhaft, daß hier eine Lävulose-Verwertung stattfindet, wo es mit Glukose nicht geschieht; denn hier ist nur der Frucht-, nicht der Traubenzucker zur Glykogenie befähigt.

Bemerkenswert ist, daß die Lävulose gegen die zuckerzerstörende Wirkung der meisten Organe (Glykolyse) äußerst widerstandsfähig ist; E. Sehrt (21) fand, daß ein Gemisch von Pankreas und Muskel, das auf Traubenzucker energisch wirkt, den Fruchtzucker nicht angreift.

An welcher Stelle die Bildung der Lävulose im Organismus vor sich geht, entzieht sich noch der sicheren Kenntnis; die erwähnten Befunde weisen bezüglich der Verwertung für eine Reihe von Fällen auf eine direkte oder indirekte Mitwirkung der Leber hin, und es ist nicht unmöglich, daß dieses Organ, das vielseitigste chemische Laboratorium des Organismus, auch an der Entstehung des Fruchtzuckers beteiligt ist.

Ueber Beeinflussung der Lävulosurie durch Phloridzin liegen nur wenige Angaben vor. Schlesinger (4) sah bei seinem Patienten wie beim Gesunden Glukose, aber keine Lävulose auftreten. Im Gegensatz zu diesem Fall von reiner Lävulosurie beobachtete O. Neubauer (24) in seinem Fall von gemischter Melliturie sowohl Fruchtzucker- wie Glukoseausscheidung nach subkutaner Phloridzininjektion, während stomachale Verabfolgung ohne Wirkung war.

Die Aetiologie der spontanen Lävulosurie ist unbekannt, in der Regel tritt sie mit typisch diabetischen Symptomen (Polyurie, Durstgefühl, Hautjucken etc.) auf; Beziehungen zu anderen Erkrankungen sind unsicher. Im Fall von Rosin und Laband bestand Fettleibigkeit, in dem von May Myelitis transversalis, Lépine sah die Lävulosurie nach einem Abort seiner Patientin auftreten; im Mauthner-Seegen'schen Fall, ebenso in dem etwas unklaren von Czapek und Zimmer scheint hereditär diabetische Disposition vorhanden gewesen zu sein. Neubauer berichtet in den erwähnten beiden Fällen über gleichzeitige Erscheinungen des Nervensystems (Neurasthenie, Melancholie, Neuralgie).

Bei allen Graden bestehender Glukosurie kann Fruchtzuckerausscheidung auftreten, sie stellt sich nach Umber fast stets bei Diätfehlern der schwersten Diabetiker ein.

Vergl. über Lävulosurie auch das Kapitel Diabetes mellitus, besonders S. 22 und S. 52.

6. Therapie.

Eine Therapie ist für das so wenig einheitliche Krankheitsbild der reinen Lävulosurie bisher nicht bekannt. Fast stets läßt sich die Fruchtzuckerausscheidung durch Kohlenhydrateinschränkung resp. -Entziehung nach denselben Regeln wie die Glukosurie vermindern oder zum Verschwinden bringen (Lépine), gelegentlich schon durch einfache Entziehung der Ketosen (Neubauer), um so eher, als nach den bisherigen

Erfahrungen die Lävulosurie nicht die den gewöhnlichen Diabetes charakterisierende Tendenz zur Progression, eher eine Neigung zur Besserung besitzt.

Bei gemeinsamer Frucht- und Traubenzuckerausscheidung bleibt erstere zugleich mit dem Sinken resp. Verschwinden der Glukosurie aus (Schwarz, Umber).

7. Diagnose der Lävulosurie.

1. Die Fälle von reiner Lävulosurie sind durch Linksdrehung des reduzierenden Harns bei gleichzeitigem Gärungsvermögen gekennzeichnet. Nach Einwirkung der Hefe sind Reduktion und Linksdrehung verschwunden.

2. Bei gleichzeitiger Glukosurie wird eine erhebliche Differenz zwischen dem Ergebnis der Polarisation und Titration auf die Gegenwart der Lävulose hinweisen. Die vollständige Vergärbarkeit und fehlendes Reduktions- wie Drehungsvermögen der restierenden Flüssigkeit vervollständigen die Diagnose.

In allen Fällen ist eine Kontrolle mit Hilfe der Seliwanoff'schen Reaktion (Rotfärbung des Harns bei Erwärmung mit Resorzin + HCl) geboten, doch muß die Anstellung der Probe unter gewissen Vorsichtsmaßregeln erfolgen (22).

Literatur.

1. J. Seegen, Ein Fall von Lävulose im diabetischen Harn. Ctbl. med. Wissensch. **1884**. 753. — J. Mauthner, Ebenda.
2. E. Külz, Ueber das Vorkommen einer linksdrehenden wahren Zuckerart im Harn. Zt. Biol. **27**. 228. 1890.
3. R. May, Lävulosurie. D. Arch. klin. M. **57**. 279. 1896.
4. W. Schlesinger, Zur Klinik und Pathogenese des Lävulosediabetes. Arch. exper. Path. u. Pharm. **50**. 1. 1903.
5. H. Rosin u. L. Laband, Zt. klin. M. **47**. 182. 1902.
6. Lion, Zur Frage des gleichzeitigen Auftretens von Fruchtzucker und Traubenzucker im Harn. Münch. med. W. **1903**. Nr. 26.
7. R. Lépine u. Boulud, Sur un cas de diabète lévulosurique. Rev. de méd. **24**. 185. 1904.
8. C. Neuberg, Ueber die Isolierung von Ketosen. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **35**. 359 u. 2626. 1902. Zt. phys. Ch. **45**. 359. 1905. — R. Ofner, Nachweis von Fruchtzucker in menschlichen Körpersäften. Ebenda. **45**. 359. 1905.
9. R. Dub, Beiträge zur Ausscheidung von Lävulose im Harn Diabetischer. Dissert. Berlin 1902. — Fr. Umber, Klinische Beobachtungen über Ausscheidung und Assimilation von Fruchtzucker. Salkowski-Festschrift. Berlin 1904. 375.
10. Fr. Moritz, Ueber alimentäre Glukosurie. Ctbl. inn. M. **12**. Nr. 28. S. 81. 1891. — J. Haycraft, Lävulose bei Diabetikern. Zt. phys. Ch. **19**. 137. 1894. — H. Strauß, Die Funktionsprüfung der Leber. D. med. W. **1901**. Nr. 44 u. 45.
11. Socin, Lävulose und Milchzucker bei Diabetes. Inaug.-Dissert. Straßburg 1894. — Leo Schwarz, Untersuchungen über Diabetes. D. Arch. klin. M. **76**. 279. 1903.
12. H. Strauß, siehe Nr. 10. — Ueber den Einfluß der verschiedenen Zuckerarten auf die Zuckerausscheidung beim Menschen. B. klin. W. **1898**. Nr. 18.
13. H. Sachs, Ueber die Bedeutung der Leber für die Verwertung der verschiedenen Zuckerarten im Organismus. Zt. klin. M. **38**. 87. 1899. — R. Lépine, La lévulosurie alimentaire dans ses rapports avec les affections du foie. Semaine méd. **1901**. Nr. 4. S. 105. — Baylack u. Arnaud, Franz. Kongr. f. innere

Medizin zu Toulouse 1902. — J. Bruining, Zur Frage der alimentären Glukosurie bei Leberkranken. B. klin. W. **1902**. Nr. 25. 587. — B. Chajes, Ueber alimentäre Lävulosurie bei Leberkranken. D. med. W. **1904**. Nr. 19. S. 696.

14. M. Porges, Experim. Beitr. zur Wirkung und Nachwirkung von Schilddrüsengift. B. klin. W. **1900**. S. 300. Nr. 14.
15. H. Rosin, Ueber Fruchtzuckerdiabetes etc. Salkowski-Festschr. **1904**. 105. Berlin.
16. H. Ost, Umwandlung der Lävulose in Dextrose. Zt. angew. Ch. **18**. H. 30. 1905.
17. C. Neuberg und P. Mayer, Ueber das Schicksal der drei Mannosen im Kaninchenleibe. Zt. phys. Ch. **37**. 530. 1903.
18. C. Neuberg und H. Strauß, Vorkommen von Fruchtzucker in den menschlichen Körperflüssigkeiten. Ebenda. **36**. 227. 1902.
19. A. Gürber u. D. Grünbaum, Ueber das Vorkommen von Lävulose im Fruchtwasser. Münch. med. W. **1904**. Nr. 9. — A. Gürber, Ueber Zucker im Fruchtwasser. Ctbl. Phys. **19**. 315. 1905. — D. Grünbaum, Vergleichende Untersuchungen etc. des Fruchtwassers. Verhdl. d. physik.-med. Ges. Würzburg. **37**. 130. 1904.
20. E. Voit, Die Glykogenbildung aus Kohlenhydraten. Zt. Biol. **25**. 543. 1889. — F. Voit, Untersuchungen über das Verhalten der verschiedenen Zuckerarten im menschlichen Organismus bei subkutaner Injektion. D Arch. klin. M. **58**. 523. 1897. — C. von Voit, Ueber die Glykogenbildung nach Aufnahme verschiedener Zuckerarten. Zt. Biol. **28**. 245. 1891. — M. Cremer, Physiologie des Glykogens. Ergebn. Phys. **1**. 803. 1902.
21. E. Sehrt, Zur Frage der hepatogenen Lävulosurie. Zt. klin. M. **56**. H. 5 u. 6. S. 509. 1905. — W. Falta, Zur Klinik des Diabetes mellitus. Korrespondenzblatt Schweizer Aerzte. **1903**. Nr. 22.
22. H. Rosin, Eine Verschärfung der Seliwanoff'schen Reaktion. Zt. phys. Ch. **38**. 555. 1903. — R. u. O. Adler, Reaktion des Harns bei Behandlung mit Resorzin. Zt. phys. Ch. **41**. 206. 1904. — R. Ofner, Zur Kenntnis einiger Reaktionen der Hexosen. Sitzungsber. d. Kaiserl. Akad. d. Wissensch. Wien. **113**. Abt. II. April 1904. (Mathem. naturw. Klasse.)
23. H. Schröter, Ueber den Kohlenhydratstoffwechsel und alimentäre Lävulosurie in der Schwangerschaft. Zt. Geburtsh. u. Gyn. **56**. H. 1. 1905.
24. Otto Neubauer, Zur Kenntnis der Fruktosurie. Münch. med. W. **1905**. Nr. 32.
25. Späth u. Weil, Med. Korrespondenzbl. d. Württemb. ärztl. Landesvereins. **72**, S. 717. 1902.
26. Brocard, Die Glukosurie der Schwangerschaft. Compt. rend. de la Société de Biologie. **50**. 1077. 1898.
27. O. Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Arch. exper. Path. **31**. 158. 1893.

II. Die Pentosurie und andere Arten der Ausscheidung von Zuckern der Fünfkohlenstoffreihe.

1. Die eigentliche Pentosurie.

Im Jahre 1892 fand E. Salkowski (1) im Gemeinschaft mit M. Jastrowitz eine neue Anomalie des menschlichen Stoffwechsels auf, eine besondere Art von „Zuckerkrankheit", bei der zwar keine Glukose, sondern ein Kohlenhydrat der Fünfkohlenstoffreihe, eine Pentose, zur Ausscheidung gelangt.

Zwei weitere Fälle derselben Anomalie wurden bald darauf von E. Salkowski und F. Blumenthal (2) mitgeteilt, und seitdem sind außer diesen dreien noch eine Reihe anderer bekannt geworden. Die späteren Beobachtungen stammen von E. Reale [4], P. Colombini [5], F. Meyer [6], M. Bial [7—11], H. Brat [12], R. Luzzatto [13], L. d'Amato [14], E. Bendix [15], Romme [16] und von R. und O. Adler [17] (3).

Die Angaben der verschiedenen Autoren über die Menge des im Pentoseharn vorhandenen Zuckers schwanken zwischen 0,08 und 1,0 %; doch sind diese Bestimmungen aus weiter unten angegebenen Gründen zu niedrig, und der wahre Gehalt ist wohl doppelt so hoch anzunehmen.

Der Harn der Pentosuriker zeigt Reduktionsvermögen, wenn auch meist in besonderer Art, derart, daß die Fehling'sche Lösung zunächst klar bleibt und plötzlich nach einigem Sieden schußweise reduziert wird. Gärungsvermögen ist nicht vorhanden, desgleichen ist bis auf einen Fall (Lit. Nr. 14) von allen Beobachtern nie optische Aktivität gefunden. Bis zu gewissem Grade charakteristisch ist der positive Ausfall der Tollens'schen Spektralreaktionen: Grünblaufärbung beim Erhitzen mit Orcin + HCl und Absorptionsstreifen im Amylalkoholauszug [Salkowski (4)] im Rot zwischen C und D; Rotfärbung bei gleicher Behandlung mit Phlorogluzin und Absorptionsstreifen des Amylalkoholauszugs im Hellgrün zwischen D und E.

Diese Farbenreaktionen treten aber auch mit Harnen ein, die keine Pentose, sondern Glukuronsäure enthalten.

Das klinische Bild der Pentosurie — wenn man überhaupt von einem solchen sprechen kann — ähnelt dem Diabetes nur darin, daß jahrelang von den betreffenden Individuen im Harn ein Zucker ausgeschieden wird.

Eigentliche klinische Erscheinungen, wie die wahre Zuckerharnruhr, bietet die Pentosurie nicht. Obgleich in den Krankengeschichten einzelner Pentosuriker gelegentlich nervöser Beschwerden Erwähnung geschieht, besteht nach F. Blumenthal und Fr. Umber (18) keine Veranlassung zu therapeutischen Maßnahmen, zumal die Mehrzahl der Pentosuriker, abgesehen von der Anomalie als solchen, völlig „gesund“ ist. Erwähnt sei jedoch, daß im Fall 10 die Pentosurie nach längerem Kokaingebrauch konstatiert wurde, und daß es sich im Fall 1 und 4 um Morphinisten gehandelt hat; aber ein Beweis für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Alkaloidkonsumption und der Stoffwechelanomalie ließ sich nicht erbringen, zumal die chronische Pentosenausscheidung die Alkaloidentziehung überdauerte.

Bemerkenswert ist, daß die Disposition zur Pentosurie erblich sein kann. H. Brat (3) beschrieb einen Fall von familiärer Pentosurie, die bei einer 62jährigen Frau und deren 50jährigem Bruder konstatiert wurde. F. Blumenthal's (2) beide Fälle betrafen ein Geschwisterpaar, und M. Bial beobachtete die Pentosurie bei zwei Schwestern und deren Bruder (3).

Gemäß dem Fehlen klinischer Symptome verursacht diese Stoffwechselanomalie den damit Behafteten meist keine Beschwerden, und die Pentosurie ist mehrfach nur zufällig, gelegentlich einer besonders gewissenhaften Harnuntersuchung entdeckt. Aber trotzdem hat diese Anomalie auf volle Beachtung seitens der Praktiker Anspruch; wenn auch nur um eine in ungeübten Händen und bei flüchtiger Untersuchung immerhin mögliche Verwechslung mit dem Diabetes zu verhindern, die dem Pentosuriker nur unnötige Beschränkungen auferlegen würde.

Das praktische Interesse an der Pentosurie wird aber bedeutend überwogen durch ihre große theoretische Bedeutung (5). Diese besteht, abgesehen von der Existenz einer Kohlenhydratstoffwechsel-Anomalie auch in der Fünfkohlenstoffreihe, in der Natur des ausgeschiedenen Zuckers.

Nach den Ermittelungen von C. Neuberg (6) ist letzterer die optisch-inaktive, racemische Arabinose. Es ist eine bekannte Erscheinung, daß Lebewesen jeglicher Art ausschließlich die optisch-aktiven Formen erzeugen und racemische, die ihnen geboten werden, durch Verbrauch der einen Komponente aktivieren. Das Beispiel der inaktiven Harnpentose ist der erste Fall für das Auftreten eines Racemkörpers im tierischen Organismus.

Durch die Konstitution der Harnpentose ist die Pentosurie als eine Erscheinung sui generis charakterisiert. Die Quelle, aus der die Harnpentose stammt, muß im Organismus selber liegen, da mit der Nahrung keine inaktive Arabinose aufgenommen wird (Neuberg).

Außerdem haben C. Neuberg und I. Wohlgemuth (20) gezeigt, daß fertig gebildete inaktive Arabinose im Organismus des Gesunden eine Zerlegung erfährt derart, daß d-Arabinose im Harn erscheint.

Dementsprechend haben besonders F. Blumenthal und M. Bial (7) durch Stoffwechselversuche an einem Pentosuriker die Unabhängigkeit der Pentosurie von der Nahrung, speziell von deren Gehalt an Pentosegruppen vegetabilischer und tierischer Herkunft festgestellt. Bemerkenswert ist, daß beim Pentosuriker die Assimilation der übrigen Kohlenhydrate unverändert ist, und daß selbst die gewöhnliche l-Arabinose wie vom Gesunden verwertet wird. Im Blut ist der Nachweis der Harnpentose nicht mit Sicherheit geführt [vergl. P. Mayer (19)].

Bekanntlich kommt in den tierischen Organen ein pentosehaltiges Nukleoproteid vor; besonders reich daran ist das Pankreas, aus dem O. Hammarsten (8) und E. Salkowski (9) ein Pentosazon darstellen konnten. Die Konstitution der Organpentose ist aber von jener der Harnpentose verschieden. C. Neuberg (10) und I. Wohlgemuth (11) zeigten, daß die Organpentose die l-Xylose ist. Zwischen diesen beiden Zuckern, d. h. r-Arabinose und l-Xylose, ist kein Zusammenhang möglich, ganz davon abgesehen, daß der gesamte Pentosenvorrat des menschlichen Organismus nach Ermittlungen von G. Grund (12) nur ca. 10 g beträgt, während sich die Menge der pro die ausgeschiedenen Harnpentose auf das $3^1/_2$fache 30—36 g, belaufen kann.

Die Harnpentose wird demnach im Organismus des Pentosurikers selbst gebildet; es ist denkbar, daß die Galaktose in letzter Linie die Quelle der Harnpentose ist. Für diese Anschauung [Neuberg (13)] sprechen einige chemische und biologische Erfahrungen sowie Analogieschlüsse. Beweise zur Stütze dieser Annahme sind aber noch nicht beigebracht. Eine künstliche Erzeugung echter Pentosurie ist bisher nicht möglich gewesen.

Besondere Beachtung verdient noch die Tatsache, daß der Pentosurikerharn die einzige Stelle ist, wo in der Natur Zucker der Fünfkohlenstoffreihe in freiem, reduzierendem und monomolekularem Zustande vorkommen. Sowohl im Pflanzenreich wie im Tierkörper finden sich dieselben nämlich sonst nur in Form hochmolekularer Anhydride oder komplizierter Glukoside (als Pentosane oder in den Nukleoproteiden). Aus diesen werden sie nur durch eine mehr oder minder tiefgreifende hydrolytische Spaltung frei, für deren Ausführung den tierischen Organismen — soweit bisher bekannt ist — nur ausnahmsweise spezifische Enzyme zur Verfügung stehen (Neuberg und Milchner).

Aber auch die Angabe von der Existenz der Harnpentose in freier, reduzierender Form bedarf einer gewissen Einschränkung. Sie ist zwar im Gegensatz zu der Zustandsform aller übrigen natürlich vorkommenden Pentosen monomolekular, aber nur zum Teil in völlig freier Form. Nach neueren Untersuchungen von C. Neuberg (5) ist sie zu einer bestimmten Menge im Harn an Harnstoff gebunden in Form eines Ureids:



$$CH_2OH - CH \cdot OH - CH \cdot OH - CH \cdot OH - CH : N \cdot CO \cdot NH_2.$$

Letzteres reduziert die Fehling'sche Lösung erst nach der Spaltung, und hierdurch ist zum Teil das merkwürdige Verhalten der Pentosenharne bei den Reduktionsproben bedingt. Bei der titrimetrischen Ermittlung des Zuckergehalts entzieht sich der an Harnstoff gebundene Teil der Harnpentose der Bestimmung und wird erst nach Spaltung des Ureids durch Kochen in 5 % H_2SO_4 enthaltender Lösung manifest. Dieses Verhalten ist insofern von Wichtigkeit, als die auf Titration sich gründenden Angaben für den Gehalt der Pentosenharne an rac. Arabinose fast durchweg, zum Teil um 100 %, zu niedrig sind.

2. Von „Pentosurie", verschiedene Fälle von Pentosenausscheidung.

Wie schon erwähnt, hat man in allen Fällen von Pentosurie bis auf einen den Harn und den daraus dargestellten Zucker, bzw. dessen Derivate stets optisch-inaktiv gefunden. Eine Ausnahme ist jüngst von R. Luzzatto (14) beschrieben. Der Autor nimmt hier eine Ausscheidung von l-Arabinose an, die völlig unabhängig von der Nahrungsaufnahme war.

Ein Fall, in dem die Ausscheidung von r-Arabinose wahrscheinlich von einer solchen von (rechtsdrehender) l-Arabinose begleitet war, ist schon früher von F. Blumenthal (17) erwähnt worden.

Es muß zweifelhaft erscheinen, ob Luzzatto's Fall zu den übrigen Beispielen echter, chronischer Pentosurie zu rechnen ist, oder das erste

Beispiel einer neuen Stoffwechselanomalie darstellt. Sicherlich kann er nicht zu den Fällen von alimentärer Pentosurie gezählt werden, bei denen eine Ausscheidung optisch-aktiver Pentose bekannt ist. Solche Fälle beobachtete zuerst Ferd. Blumenthal (15); einzelne Individuen scheiden nach Genuß stark pentosenhaltiger Früchte (Kirschen, Pflaumen) reduzierende Pentose, meist l-Arabinose, aus. Aehnliche Angaben hat Barczewsky (16) gemacht.

Besonders bemerkenswert ist ein jüngst von R. von Jaksch (16) mitgeteilter Fall. Hier trat eine alimentäre Ausscheidung von inaktiver Arabinose nach Fruchtsaft- (Apfelsaft) Genuß auf; dieser Saft enthielt Pentosen. Beachtenswert ist die optische Inaktivität des Fünfkohlenstoffzuckers im Harn, während in den Früchten nur optisch-aktive Pentosen vorkommen.

Verschieden von der eigentlichen Pentosurie ist auch die Ausscheidung geringer Mengen von Zuckern der Fünfkohlenstoffreihe, die nach E. Külz und J. Vogel (17) gelegentlich die Ausfuhr von Traubenzucker im schweren Diabetes begleitet. Dieselben Autoren haben beobachtet (17), daß beim Hunde die Exstirpation des Pankreas eine Pentosenausscheidung zur Folge hat, die unabhängig von der Zusammensetzung der Nahrung sein soll. Die Natur[1]) dieses Fünfkohlenstoffzuckers und die klinische Bedeutung seines Auftretens sind unbekannt. [Weitere Details über die Physiologie der Pentosen siehe C. Neuberg, Ergebnisse der Physiologie. III. 1. Abteil. S. 373—452 (1904). — Vergl. ferner dieses Werk Bd. I, 169 und Bd. II, 57.].

3. Diagnose der echten Pentosurie.

Reduktionsfähigkeit des Harns, wenn auch in verzögerter Form, bei mangelndem Drehungs- und Gärungsvermögen, deuten auf Pentosurie. Der positive Ausfall der Tollens'schen Farbenreaktion mit Orcin und Phloroglucin [in der Modifikation von E. Salkowski (4)] und die Gewinnung eines bei 160—166° schmelzenden Phenylosazons sichern den Befund.

Anhangsweise sei auf Angaben von H. Brat (21) über ein Vorkommen von

Methylpentosen

oder wohl richtiger Methylpentosanen im menschlichen Harn hingewiesen. Weder über die Natur des ausgeschiedenen Kohlenhydrates, noch über die Bedingungen seines Auftretens ist bisher näheres bekannt. Am wahrscheinlichsten ist es, daß die fragliche Substanz im Harn Schlacken der vegetabilischen Nahrung darstellt, in Analogie mit dem ähnlichen Verhalten der Pentosane, die gelegentlich auch in kleinen Mengen in den Urin überzutreten scheinen.

---

1) Ob hier eine optisch-aktive Pentose ausgeschieden wird, ist nicht untersucht; die Frage ist im Hinblick auf die erwähnten betr. Fälle von F. Blumenthal und von R. Luzzatto nicht ohne Interesse.

Literatur.

1. E. Salkowski u. Jastrowitz, Ueber eine bisher noch nicht beobachtete Zuckerart im Harn. Ctb. med. Wiss. **1892**. Nr. 19. S. 337. — E. Salkowski, Ueber das Vorkommen von Pentosen im Harn. Zt. phys. Ch. **27**. **507**.
2. E. Salkowski, Ueber die Pentosurie. Eine neue Anomalie des Stoffwechsels. B. klin. W. **1895**. Nr. 17. S. 364. — F. Blumenthal, Klinische Beobachtungen über Pentosurie. B. klin. W. **1895**. Nr. 26. S. 567.
3. E. Reale, Zweiter Fall von Pentosurie bei einem Morphinisten. Revista clinica. **26**. Nr. 3. 1894. Ctb. i. Med. **15**. 680. 1894. — P. Colombini, Pentosurie und Xanthoma diabeticorum. Monatsh. prakt. Derm. **24**. Nr. 3. S. 129. 1897. — Fr. Meyer, Ueber chronische Pentosurie. B. klin. W. **1901**. Nr. 30. S. 785. — M. Bial, Ueber Pentosurie. Zt. klin. M. **39**. H. 5 u. 6. S. 473. 1900. — M. Bial, Ueber das Vorkommen von Pentosurie als familiäre Anomalie. B. klin. W. **41**. 552. 1904. — H. Brat, Zur Kenntnis der Pentosurie und Pentosenreaktion. Zt. klin. Med. **47**. H. 3 u. 4. S. 499. 1902. — R. Luzzatto, Contributo alla conoscenza ed allo studio della pentosuria cronica. Archivio di farmacologia sper. e science affini. I. 7. 1902. — L. d'Amato, Pentosuria. Revista critica clinica. III. **26**. 1902. — Romme, Presse médicale. **1901**. 27. Juli. — E. Bendix, Ein Fall von Pentosurie. M. med. W. **1903**. Nr. 36. S. 1551. — O. u. R. Adler, Zur Kasuistik der Pentosurie. Pflügers Arch. **110**. 625. 1905.
4. E. Salkowski, Ueber das Vorkommen der Pentaglukosen im Harn. Ctb. med. Wiss. **1892**. Nr. 32. S. 593.
5. C. Neuberg, Physiologie der Pentosen und der Glukuronsäure. Ergebn. Phys. III. Jahrg. I. Abt. 373—452. 1904. Hier die gesamte Literatur bis 1904.
6. C. Neuberg, Die Harnpentose. Ein optisch-inaktives natürliches Vorkommen der Kohlenhydrate. Ber. deutsch. chem. Ges. **33**. 2243. 1900.
7. M. Bial u. F. Blumenthal, Beobachtungen und Versuche bei chronischer Pentosurie. D. med. W. **1901**. Nr. 22. S. 349.
8. O. Hammarsten, Zur Kenntnis der Nukleoproteïde. Zt. phys. Ch. **19**. 28. 1894.
9. E. Salkowski, B. klin. W. **1895**. Nr. 17. S. 364.
10. C. Neuberg, Die Konstitution der Pankreasproteïdpentose. Ber. deutsch. chem. Ges. **35**. 1467. 1902.
11. J. Wohlgemuth, Ueber das Nukleoproteïd der Leber. Zt. phys. Ch. **37**. 475. 1903.
12. G. Grund, Ueber den Gehalt des Organismus an gebundenen Pentosen. Zt. phys. Ch. **35**. 111. 1902.
13. C. Neuberg, Die Pentosen des Tierkörpers. Verhandl. d. phys. Ges. Berlin. Jahrg. **1901/02**. Nr. 10 u. 11.
14. R. Luzzatto, Ein Fall von Pentosurie mit Ausscheidung optisch-aktiver Arabinose. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **6**. 87. 1905.
15. F. Blumenthal, Pathologie des Harns. **1903**. S. 388.
16. Barczewsky, Gazetta Lekarska. **1897**. Nr. 22. — R. v. Jaksch, Ueber eine bisher nicht beobachtete Quelle der alimentären Pentosurie. Ctb. inn. Med. **27**. 145. 1906.
17. E. Külz u. J. Vogel, Ueber das Vorkommen von Pentosen im Harn bei Diabetes mellitus. Zt. Biol. **32**. 185. 1895.
18. F. Blumenthal, Deutsche Klinik. III. 309 u. 314. 1902. — Fr. Umber, Die Pentosurie. Ther. Gegenw. **1902**. Nr. 1. S. 20.
19. Paul Mayer, Ueber eine bisher unbekannte reduzierende Substanz des Blutes. Zt. phys. Ch. **32**. 518. 1901.

20. C. Neuberg u. I. Wohlgemuth, Ueber das Schicksal der drei Arabinosen im Kaninchenleibe. Zt. phys. Ch. 35. 41. 1902.

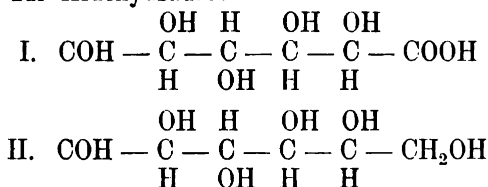
Anhang:

21. H. Brat, Zur Kenntnis der Pentosurie und der Pentosenreaktion. Zt. klin. M. 47. 502. 1902.

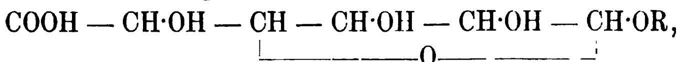
III. Die Glukuronsäureausscheidung.

1. Entdeckung und chemischer Charakter.

Die Glukuronsäure ist im Jahre 1878 gleichzeitig von M. Jaffé sowie O. Schmiedeberg und Hans Meyer als Produkt des tierischen Stoffwechsels aufgefunden. Die schon von den Entdeckern angenommene Beziehung zum Traubenzucker (II) wurde durch die von Emil Fischer und Piloty im Jahre 1891 ausgeführte Synthese der Glukuronsäure (I) zur Gewißheit; beide Substanzen stehen zu einander im Verhältnis von Aldehydalkohol zur Aldehydsäure:



Charakteristisch für die Glukuronsäure ist, daß sie in der Natur niemals in freiem Zustande, sondern nur in „gebundener Form“ vorkommt, als sogen. gepaarte Glukuronsäure. Die Glukuronsäure ist nämlich befähigt, mit einer sehr großen Anzahl von Substanzen in Bindung zu treten; letztere, Paarlinge genannt, haben fast ausnahmslos den chemischen Charakter eines Alkohols oder Phenols. Eine weitere gemeinsame Eigenschaft der gepaarten Glukuronsäuren ist die optische Linksdrehung, während die freie Glukuronsäure dextrogyr ist. Durch Behandlung mit Säuren und anderen hydrolysierenden Agentien tritt Zerfall in freie Glukuronsäure und den Paarling ein. Die Konstitution der gepaarten Glukuronsäuren ist in der Mehrzahl der Fälle nach einer Annahme von E. Sundwick sowie Emil Fischer und O. Piloty die eines Glukosides von der allgemeinen Form:



doch kommen auch andere Arten der Bindung vor [M. Jaffé[1])]. Durch die von C. Neuberg und W. Neimann ausgeführte Synthese gepaarter Glukuronsäuren und die von denselben Autoren aufgefundene Spaltbarkeit der letzteren durch Enzyme (Emulsin, Kefirlaktase) ist für eine Reihe physiologisch wichtiger Vertreter dieser Körperklasse der Glukosidtypus sichergestellt (1).

1) Nach M. Jaffé (Zt. f. phys. Ch. 43. 374. 1905) hat die nach Verabfolgung von p-Dimethylaminobenzaldehyd auftretende p-Dimethylaminobenzoe-glukuronsäure zwar Glukosidtypus, enthält aber als Paarling eine Säure:

2. Vorkommen von Glukuronsäureverbindungen in der Norm.

Die Ausscheidung von Glukuronsäureverbindungen bei künstlich geschaffenen Zuständen ist bereits seit mehreren Dezennien bekannt; als ein Produkt des normalen und pathologischen menschlichen (und auch tierischen) Stoffwechsels ist die Glukuronsäure erst vor wenigen Jahren aufgefunden worden.

a) Harn.

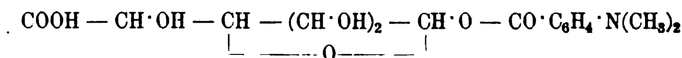
Zuerst zeigten P. Mayer und C. Neuberg (2), daß sich im normalen Harn, wie schon von älteren Autoren (M. Flückiger) vermutet wurde, kleine Mengen von gepaarten Glukuronsäuren finden. Bei Aufarbeitung von 50 Litern sicher normalen Harns konnte die Glukuronsäure isoliert und die Natur ihrer Paarlinge festgestellt werden. Die letzteren sind Phenol und Indoxyl, resp. Kresol und Skatoxyl; die Menge der Glukuronsäure beträgt mindestens 0,004 g pro 100 ccm Harn.

b) Blut.

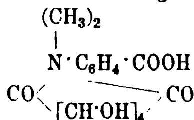
Als einen normalen Bestandteil des Blutes erkannte später Paul Mayer (2) die Glukuronsäure; er isolierte sie aus Rinderblut. Diesen Befund bestätigten R. Lépine u. Boulud (2) für das Blut des Menschen, des Hundes und Kaninchens. Die Natur der Paarlinge ist in keinem dieser Fälle bisher aufgeklärt.

c) Organe.

In den Organen — die wir als Stätte der Glukuronsäurebildung (siehe diese) betrachten müssen — findet man in der Regel keine Glukuronsäure, offenbar wegen der allzu geringen vorhandenen Mengen. R. Lépine (3) konnte sie in einem Falle in der Leber nachweisen. Die Angaben von M. Bial, sowie M. Bial u. O. Huber und von E. C. van Leersum über einen Gehalt des normalen Darminhaltes an Glukuronsäure beruhen nach Paul Mayer (3) auf einer Verwechslung [2]) mit Pentosanen oder



H. Hildebrandt (Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 7. 439. 1905) nimmt für dieselbe Substanz eine zyklische Form mit 5-wertigem N-Atom an:



Ein ähnlicher Typus liegt vielleicht in den komplizierten gepaarten Glukuronsäuren vor, deren Auftreten M. Jaffé, sowie Baumann und Preuße nach Verabfolgung von Halogenbenzolen beobachtet haben. Hier ist auch eine stickstoffhaltige Säure, die Merkaptursäure, in Bindung mit Glukuronsäure getreten. Siehe das Kapitel über „Cystinurie".

2) Die Glukuronsäure steht trotz ihrer Verwandtschaft mit der Glukose andererseits den Pentosen nahe; sie kann als Kohlensäureadditionsprodukt der l-Xylose aufgefaßt werden: $C_{10}H_{10}O_7 = C_5H_{10}O_5 \cdot CO_2$. Dementsprechend gibt sie mit Orzin oder Phlorogluzin und Salzsäure die gleichen Farben- und Spektralreaktionen wie die Zucker der Fünfkohlenstoffreihe. Vergl. S. 220.

pentosehaltigen Nukleoproteïden. Dagegen scheint in der Galle nach Verabfolgung eines Glukuronsäurepaarlings [Bial (4)] die Aldehydsäure sich zu finden. In Uebereinstimmung mit den älteren Annahmen beobachtete auch Béla v. Fenyvessy (4), daß die Gesamtmenge der gepaarten Glukuronsäuren mit dem Harn zur Ausscheidung gelangt.

Die älteren Angaben über das Vorkommen von Glukuronsäure in gebundener Form an anderen Stellen des Organismus sind durch neuere Untersuchungen nicht bestätigt. Die am Aufbau der Knorpelsubstanz beteiligte Chondroitinschwefelsäure soll nach Schmiedeberg als Spaltungsprodukt Glukuronsäure liefern; die s. Z. als solche angesehene Säure ist aber nach A. Orgler und C. Neuberg stickstoffhaltig, vermutlich eine Polyoxyaminosäure; ähnliches gilt für das Amyloid. Noch unaufgeklärt ist es, ob die in jüngster Zeit besonders von J. A. Mandel und P. Levene (5) studierten Glukothionsäuren — d. h. N-haltige, zugleich eine Kohlenhydratgruppe beherbergende, gepaarte Schwefelsäuren, die sich in sehr vielen Organen finden — Beziehungen zur Glukuronsäure haben; zu verneinen sind solche bei der Phosphorfleischsäure und vermutlich auch bei der Uroprotsäure.

Soviel geht aber aus allem hervor, daß der normale Bestand des Organismus an gebundener Glukuronsäure nicht erheblich und wahrscheinlich auch nicht konstant ist. Letzteres muß namentlich für die Glukuronsäureverbindungen des Harnes gelten, deren Menge von den jeweiligen Verdauungszuständen im Darm abhängt, d. h. sich nach den entstehenden Quanten von Phenol und Indol richtet.

3. Die künstlich hervorgerufene Glukuronsäureausscheidung (6).

Von praktisch größerem Interesse und zugleich in quantitativer Hinsicht meist augenfälliger als das spärliche Vorkommen in der Norm ist die Glukuronsäureausscheidung unter künstlich veranlaßten Bedingungen.

Legion ist bereits die Zahl jener Substanzen, die erwiesenermaßen eine Glukuronsäureausscheidung hervorrufen. Es kann hier nicht der Ort sein, alle diese Körper aufzuzählen; es muß der Hinweis genügen, daß fast jede Klasse organischer Verbindungen Vertreter aufweist, die zur Glukuronsäurepaarung befähigt sind. Die praktische Bedeutung dieser Erscheinung erhellt aus der Tatsache, daß gerade eine große Zahl therapeutisch wichtigster Substanzen Glukuronsäurebildner sind, so das Chloralhydrat, Karbolsäure, Resorzin, Acetanilid (Antifebrin), Phenetidin, Menthol, Borneol, Kampher, Santalol, Sandelholzöl, β-Naphtol, das als Antipyretikum und Antiseptikum verwendete Chinosol (= o-Oxychinolin), Morphin, Antipyrin, Pyramidon u. a. m.

Allein diese Verbindungen erfahren zuvor vielfach Veränderungen im Organismus, so daß die — man kann sagen im gewissen Sinne alimentäre — Glukuronurie im großen und ganzen nach folgenden Gesetzen der Glukuronsäurepaarung geregelt wird:

a) Alkohole und Phenole sowie viele ein alkoholisches Hydroxyl (— OH) enthaltende Körper können sich direkt mit Glukuronsäure paaren (Typen: Aethylalkohol, Karbolsäure, Chinosol).

b) Aldehyde werden zuvor zu primären Alkoholen reduziert (Typen: Chloralhydrat, Trichlorbutylaldehyd).

c) Ketone werden zunächst in sekundäre Alkohole verwandelt (Typen: Azeton, Azetessigsäure).

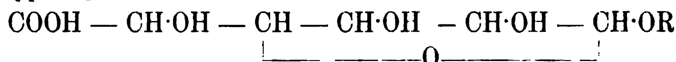
d) Kohlenwasserstoffe werden hydroxyliert, d. h. in Alkohole oder Phenole übergeführt (Typen: Benzol, Naphtalin).

e) Analog verhalten sich heterozyklische Substanzen, die gleichfalls hydroxyliert werden (Typen: Indol, Antipyrin).

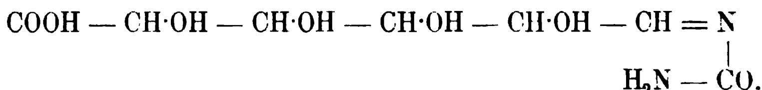
f) Für die hydroaromatische Reihe der Kampherarten und Terpene gelten z. T. die gleichen, z. T. besondere Regeln. (Fromm, Hildebrandt.)

Daneben kann noch durch oxydativen Abbau eine Molekülverkleinerung, durch Synthese eine Molekülvergrößerung erfolgen (siehe sub 6, Zitat 1).

Das Resultat aller dieser verschiedenen Arten von Umwandlungen ist in allen Fällen die Bildung eines Alkohols oder Phenols, die dann mit der Glukuronsäure zu den gepaarten Glukuronsäuren zusammentreten. Wie schon erwähnt, sind letztere zumeist nach dem sogenannten Glukosidtypus gebaut:



Eine abweichende Konstitution besitzt natürlich die gleichfalls lävogyre Harnstoffglukuronsäure:



Diese findet sich nach C. Neuberg und W. Neimann (6) vielleicht in manchen Harnen, die nachweislich Glukuronsäure, aber keine entsprechende Menge von Paarlingen mit Alkohol- oder Phenolcharakter enthalten (siehe S. 222 u. S. 235).

Auf die wahrscheinlich andere Konstitution der nach Verabfolgung von p-Dimethylaminobenzaldehyd von M. Jaffé (6) aus dem Harn isolierten Glukuronsäureverbindung ist bereits (S. 225 Anm.) hingewiesen.

A priori kann über die Fähigkeit einer Substanz zur Glukuronsäurepaarung nichts ausgesagt werden, in jedem einzelnen Fall muß der Versuch entscheiden. Denn für chemische Begriffe einander ungemein nahe stehende Verbindungen verhalten sich öfter dabei grundverschieden, wie die Beispiele des m- und p-Cymols (6), die von Menthol und Pulegon, die von Nerol und Geraniol (6) lehren; nur die jedesmal zuerst genannten Körper gehen die Glukuronsäurepaarung ein, während die Isomeren oxydativ abgebaut werden.

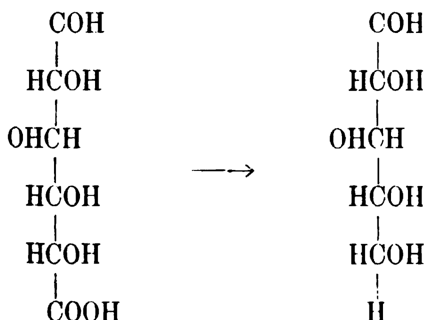
In weiten Grenzen schwankt auch der Umfang der Glukuronsäurepaarung. Der Anteil, der von der eingeführten Substanz in

Bindung mit Glukuronsäure tritt, ist nach O. Neubauer (6) bei den rein aliphatischen Substanzen meist nur sehr klein, bei den Halogensubstitutionsprodukten, z. B. beim Chloralhydrat, sehr bedeutend [P. Mayer u. C. Neuberg (2)]. Außerordentliche Differenzen in der Höhe der Glukuronsäurepaarung zeigen übrigens die verschiedenen Tierspezies. Im allgemeinen erfolgt die Bildung gepaarter Glukuronsäuren beim Pflanzenfresser viel ausgiebiger, als beim Karnivoren, in manchen Fällen ist überhaupt nur der Pflanzenfresser zur Verwirklichung der Synthese befähigt. Der Mensch, der gemischte Kost genießt, nimmt eine mittlere Stellung ein.

4. Verhalten der Enzyme und Bakterien zur Glukuronsäure.

Die freie Glukuronsäure ist der Vergärung durch Enzyme der Hefe nicht fähig; in kleinen Mengen ist sie vielleicht nach A. Daiber (7) neben viel Traubenzucker — ähnlich den Pentosen — vergärbar. Im Gegensatz zu diesen von mehreren älteren Autoren gemachten Angaben fand jüngst H. Hildebrandt (7) freie Glukuronsäure durch Hefe oder Zymin vergärbar, wobei CO_2 und an Stelle des Alkohols Essigsäure ev. Malonsäure auftreten sollen. Durch Mikroben des Kloakenschlammes wird die Glukuronsäure nach H. Thierfelder (7) in eine Art Methangärung versetzt, als deren Nebenprodukte CO_2, H, Essigsäure und Milchsäure entstehen. Auch manche gepaarten Glukuronsäuren sind gegen Fäulnis von auffallend geringer Beständigkeit [H. Hildebrandt (7)].

Unter anderen Bedingungen läßt sich eine bakterielle Zersetzung der Glukuronsäure ohne völlige Zerreißung der Kohlenstoffkette erzielen. Durch die Mikroorganismen der gewöhnlichen Fleischfäulnis konnten E. Salkowski und C. Neuberg (7) bei schwach alkalischer Reaktion im wesentlichen eine Kohlensäureabspaltung aus der Glukuronsäure erzielen, die dabei in eine Pentose, die l-Xylose, übergeht:



Diese biochemische Umwandlung der Glukuronsäure weist vielleicht auf eine der physiologischen Aufgaben hin, welche die Säure im Organismus erfüllt. Wie gelegentlich der Pentosurie (vgl. S. 221) erwähnt wurde, ist der Fünfkohlenstoffzucker der Organe gerade die l-Xylose; andererseits ist die Glukuronsäure chemisch und physiologisch (s. S. 225) auf das nächste mit dem Traubenzucker verwandt und geht im Organismus aus letzterem hervor. Als — allem Anschein nach — nor-

malem Bestandteil des Blutes und anderer Körpersäfte könnte ihr vielleicht die Rolle zufallen, die Bildung der prosthetischen Xylosegruppe der Nukleoproteide aus Glukosederivaten zu vermitteln.

Dem Tierkörper entstammende Enzyme, die auf die gepaarten Glukuronsäuren hydrolysierend wirken, sind bisher nicht bekannt; möglicherweise sind Bakterien hierzu befähigt. Dagegen gibt es pflanzliche Fermente, welche gepaarte Glukuronsäuren zu spalten vermögen. C. Neuberg und W. Neimann (7) beobachteten, daß Emulsin und Kefirlaktase etliche gepaarte Glukuronsäuren, namentlich solche mit einem aromatischen Paarling, hydrolysieren, z. B. die Phenolglukuronsäure, und H. Hildebrandt (7) fand jüngst noch ein weiteres auf gepaarte Glukuronsäuren wirkendes pflanzliches Ferment, das Myrosin.

5. Die Herkunft und Bildung der Glukuronsäure im Organismus.

Wie schon erwähnt, haben bereits die Entdecker der Glukuronsäure dieselbe als ein Derivat des Traubenzuckers betrachtet und auch ihre Bildung im Tierkörper aus Glukose angenommen. E. Fischer und O. Piloty (1) sowie E. Sundwick (1) haben dann die Anschauung entwickelt, daß zunächst eine Bindung des Paarlings an Traubenzucker erfolge und daß dieses Glukosid weiterhin zur gepaarten Glukuronsäure oxydiert würde:

$$CH_2OH - CH{\cdot}OH - \underbrace{CH - (CH{\cdot}OH)_2 - CH{\cdot}OR}_{O} \longrightarrow$$

$$COOH - CH{\cdot}OH - \underbrace{CH - (CH{\cdot}OH)_2 - CH{\cdot}OR}_{O}$$

Später ist mehrfach die Meinung geäußert, daß die Glukuronsäure ein Abkömmling der Eiweißstoffe sei. Am eingehendsten ist diese Anschauung von O. Loewi (8) verfochten worden, der gerade die für die Zuckerbildung nicht in Betracht kommenden Komplexe des Eiweißes in erster Reihe als Quellen der Glukuronsäure ansah. Allein die wesentliche Voraussetzung bei Loewi's Versuchsanordnung, daß ein Hund auf der Höhe des Phloridzindiabetes bei sonst normaler Ernährung glykogenfrei sei, ist nach P. Mayer (8) anfechtbar.

P. Mayer hat dann (l. c.) experimentelle Beweise dafür erbracht, daß die Glukuronsäure im Organismus aus Traubenzucker entstehen kann. Er zeigte, daß durch 10—12 tägiges Hungern praktisch glykogenfrei gemachte Tiere (Kaninchen) nach Verabfolgung von Kampfer nur äußerst kleine Glukuronsäuremengen produzieren; Zufuhr von Traubenzucker hat sofort eine Glukuronsäureausscheidung in der vor Beginn der Hungerperiode bestehenden Höhe zur Folge.

Einen weiteren Beweis für die Entstehung der Glukuronsäure aus Glukose hat H. Hildebrandt (8) geführt. Das giftige Thymotinpiperidid wird durch Paarung mit Glukuronsäure für den Organismus unschädlich; nur die über die Glykogenstufe im Körper in Traubenzucker über-

gehenden Hexosen sind imstande, das Thymotinpiperidid zu entgiften, während die Nichtglykogenbildner dieser Fähigkeit ermangeln.

Immerhin ist eine Entstehung von Glukuronsäure aus Eiweiß keineswegs ausgeschlossen, auch ein Hervorgehen aus den Fetten ist denkbar; da aber die direkte Entstehung der Glukuronsäure oder ihre sekundäre Bildung aus zuvor entstandenem Traubenzucker schwer zu entscheiden sein dürfte, vertritt P. Mayer mit Recht den Standpunkt, daß die Frage nach der Bildung der Glukuronsäure aus diesen Stoffen praktisch zusammenfällt mit der Frage nach der Zuckerbildung aus Fett und Eiweiß.

Die supponierte Ueberführung der Glukoside in gepaarte Glukuronsäuren ist bisher übrigens weder auf chemischem Wege noch im physiologischen Experiment mit Sicherheit gelungen. Entsprechende Tierversuche sind von C. Brahm mit α-Methylglukosid, von A. Münch mit β-Methylglukosid und von Falck (9) mit β-Phenolglukosid angestellt. Selbst ein unzweifelhaft positives Resultat würde in den genannten Fällen nichts beweisen, da diese Glukoside vielleicht zunächst gespalten werden und eine Glukuronsäureausscheidung durch den in Freiheit gesetzten Paarling hervorgerufen sein würde. Aber auch Versuche, die Paul Mayer mit der Fermentspaltung unzugänglichen Verbindungen angestellt hat, der Chloralose (Glukosechloralid) und dem Glukoseäthylmerkaptal (9), haben kein entscheidendes Ergebnis geliefert.

6. Ueber die Stätte der Glukuronsäurepaarung im Organismus.

Ueber den Ort, an dem die Bildung der gepaarten Glukuronsäuren stattfindet, ist bisher nichts Sicheres bekannt. G. Embden und K. Gläßner (10) haben gezeigt, daß die Entstehung von Aetherschwefelsäuren in der Leber möglich ist; die Entstehung der diesen in mancher Hinsicht analogen gepaarten Glukuronsäuren verlegt G. Embden (10) gleichfalls in die Leber. Die für diese Annahme beigebrachten Beweise wurden von C. Neuberg für unzureichend erachtet [vergl. P. Mayer (10)].

Außerdem hat Fr. Pick (10) gezeigt, daß die Rolle der Leber bei der physiologischen Glukuronsäuresynthese nicht bedeutend sein kann; denn operative Schädigungen der Leberfunktionen, die binnen kurzer Zeit zum Tode führten, erwiesen sich als ohne Einfluß auf die Glukuronsäureausscheidung.

Desgleichen vermag nach Julius Pohl's (10) wichtigen Untersuchungen Aethylendiamin, das der Arsenvergiftung ähnliche Symptome erzeugt, d. h. besonders die Leber affiziert, die Synthese der Phenolglukuronsäure nach Phenolgaben nicht im geringsten zu beeinträchtigen. Dagegen wird durch Diamine die Entstehung der entsprechenden gepaarten Glukuronsäuren nach Verabfolgung von Amylalkohol und Chloralhydrat stark gehemmt, beim Euxanthon sogar aufgehoben.

Andererseits fand W. Weintraud (10) nach Exstirpation des Pankreas

sowie in schwersten Fällen von Diabetes beim Tier und Menschen die Glukuronsäurebildung bei Verabfolgung von Kampfer, Chloralhydrat und α-Naphthol nicht alteriert.

Aus allen diesen Daten kann man wohl folgern, daß ähnlich wie für die Hippursäuresynthese auch für die Glukuronsäurepaarung verschiedene Stätten der Bildung existieren.

7. Das Verhalten von freier und gepaarter Glukuronsäure im Organismus.

Für das Verständnis der physiologischen Rolle der Glukuronsäure sind Versuche von Wichtigkeit, die P. Mayer mit der freien Säure vorgenommen hat (8). Das Schicksal der Säure, resp. die durch sie veranlaßten Erscheinungen können recht mannigfach sein.

Nach Verabfolgung von ca. 19 g glukuronsaurem Natrium enthält der Harn der Kaninchen schon nach 12 Stunden eine erheblich gesteigerte Oxalsäuremenge: 0,0095—0,014 g, während normale Kaninchen nur Spuren, 0,0005—0,0009 g, pro die ausscheiden.

Besonders bemerkenswert ist, daß die Leber der Versuchstiere nach solch hohen Gaben von Glukuronsäure einen beträchtlichen Gehalt an Oxalsäure (0,05—0,08 g) enthält, die sonst in diesem Organ fehlt. Auch extra corpus vermag die überlebende Leber aus Glukuronsäure Oxalsäure zu bilden.

Neben der Oxalurie tritt häufig nach großen Gaben nicht gepaarter Glukuronsäure eine Glukosurie auf; diese ist nach P. Mayer am einfachsten als eine Säureglukosurie zu deuten, da für die theoretisch wohl denkbare Rückverwandlung der Glukuronsäure in Traubenzucker keine Anhaltspunkte[1]) vorliegen.

Wenn die verabfolgte Menge der Glukuronsäure groß genug ist, so entgeht — namentlich bei subkutaner Einführung — ein Teil der Oxydation und erscheint im Harn, teils frei, teils aber auch in gebundener Form. In letzterem Falle sind jedoch die normalen Paarlinge der Glukuronsäure, Phenol und Indoxyl, nicht vermehrt, sondern die Aetherschwefelsäuren entsprechend vermindert. Aus diesem Verhalten und den schon erwähnten Versuchen von A. Falck (9) folgt die Tatsache, daß Glukuronsäure und Schwefelsäure vikariierend für einander eintreten können, und daß bei ausreichender Anwesenheit von Glukuronsäure die Bildung von Aetherschwefelsäuren stark zurückgedrängt wird.

Die gepaarten Glukuronsäuren erleiden, soweit bisher untersucht ist, im Organismus keine Veränderung; E. Külz (11) sah die Phenolglukuronsäure den Tierkörper glatt passieren, wobei das gebundene Phenol keinerlei Schädigung hervorrief; ähnlich verhielt sich die Urochloralsäure (11).

1) Nach E. Külz (11) ist allerdings die Glukuronsäure ein Glykogenbildner.

8. Die pathologische Glukuronsäureausscheidung und ihre Beziehung zu anderen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels. (Theorie der unvollkommenen Zuckeroxydation.)

Ohne Zweifel ist die biologische Bedeutung der Glukuronsäure für den Organismus in erster Linie in ihrer entgiftenden Funktion zu suchen; die Glukuronsäurepaarung stellt eine rein chemische Maßregel der Schutzwehr dar, wie sie in solcher Allgemeinheit dem Körper sonst nicht zur Verfügung steht.

Ein sichtbarer Ausdruck dieser entgiftenden Rolle ist auch das normale Vorkommen gepaarter Glukuronsäuren im Harn, ihr Auftreten ist hier durch die Entstehung kleiner Mengen Indoxyl und Phenol im Verdauungstraktus bedingt.

In den letzten Jahren sind nun, nachdem namentlich durch Paul Mayer's Untersuchungen die Aufmerksamkeit auf diesen Punkt gelenkt war, eine Reihe von Fällen bekannt geworden, in denen eine erheblich gesteigerte Glukuronsäureausscheidung ohne äußere Zufuhr von Glukuronsäurebildung veranlassenden Substanzen zu beobachten war. Die Deutung dieser Befunde ist im Sinne der voraufgegangenen Darlegungen überall dort klar, wo eine Vermehrung der gewöhnlichen Glukuronsäurepaarlinge, Phenol und Indoxyl, besteht. Die alte Annahme, daß derartige aromatische Substanzen sich zunächst ausschließlich mit Schwefelsäure paaren, ist nach neueren Untersuchungen dahin zu modifizieren, daß die Bindung an Glukuronsäure auch schon bei geringen Quantitäten paarungsfähiger Körper stattfindet. Die Menge solcher Substanzen kann aber in zahlreichen Fällen vermehrt sein, so bei Darmstörungen der verschiedensten Art, Obstipation, Ileus, bei Anwesenheit von Eiterherden im Organismus u. a. m.

Weit schwieriger ist die Deutung dieser Verhältnisse dort, wo keine gesteigerte Indoxyl- und Phenolausscheidung besteht und kein äußerer Anlaß auf eine Vermehrung bekannter paarungsfähiger Substanzen deutet. Analytisch gut kontrollierte Angaben über diese Fälle rühren von Paul Mayer her, der bei Diabetes mellitus, bei schweren Störungen der Zirkulation und Respiration, Dyspnoe, bei Vergiftungen mit Kohlenoxyd oder Kurare und auch nach Zufuhr ungewöhnlich hoher Traubenzuckermengen beim Menschen und im Tierversuch öfter eine erhöhte Glukuronsäureausscheidung beobachtet hat. Für etliche dieser Fälle hat P. Mayer eine bedeutende Abnahme der Aetherschwefelsäuren nachgewiesen (8), die dem beobachteten Plus an Glukuronsäure entspricht. In einem besonders eklatanten Falle, — bei schweren dyspnoischen Zuständen nach Kokainvergiftung beim Menschen — in dem die Gesamtmenge der aromatischen Harnbestandteile nicht vermehrt war, hat I. Wohlgemuth (12) in Bestätigung der Mayer'schen Angaben die gepaarte Glukuronsäure in Substanz dargestellt und als ein Gemisch von Phenol- und Kresolglukuronsäure erwiesen.

In diesen Fällen erblickt nun P. Mayer in der Glukuronsäurebildung den primären Vorgang; ihre Folge ist eine verringerte Produktion der Aetherschwefelsäuren, während ihre Ursache in einer unvollkommenen Oxydation des Traubenzuckers liegen soll. Hierbei wird die Annahme gemacht, daß ein Teil des Glukosemoleküls beim Abbau seinen Weg über Glukuronsäure und weiter über Oxalsäure nimmt.

Zur Stütze dieser Theorie der unvollkommenen Zuckeroxydation hat P. Mayer folgende Punkte angeführt, die jedenfalls auf nahe Beziehungen zwischen Glukosurie und Glukuronsäureausscheidung deuten: 1. Nach Zufuhr von Glukosemengen, die jenseits der Assimilationsgrenze liegen, kommt es hier und da zu einer Glukuronsäureausscheidung und einer entsprechenden Verminderung der Aetherschwefelsäuren. 2. Nach Gebrauch von Chloralhydrat, Nitrobenzol und Morphium tritt bald Glukose, bald die entsprechende gepaarte Glukuronsäure in den Harn über [B. Naunyn (12)]; ähnliche Erfahrungen hat G. Hoppe-Seyler (12) im Tierversuch mit der o-Nitrophenylpropiolsäure gemacht, die bei der einen Tierart Glukosurie, bei der anderen Bildung von Indoxylglukuronsäure hervorruft. 3. Bei Diabetes sind Oxalurie und Glukuronsäureausscheidung gar nicht seltene Begleiterscheinungen; und 4. kennen wir ein Beispiel von graduatim erfolgendem Abbau des Glukosemoleküls im Organismus. Die d-Glukuronsäure wird im Tierkörper zu d-Zuckersäure (a):

a) $COOH - (CH \cdot OH)_4 - \mathbf{CH_2OH} \longrightarrow COOH - (CH \cdot OH)_4 - \mathbf{COOH}$,

ein Vorgang, der chemisch und formal[1]) dem Uebergang von Glukose in Glukuronsäure (b) völlig entspricht:

b) $COH - (CH \cdot OH)_4 - \mathbf{CH_2OH} \longrightarrow COH - (CH \cdot OH)_4 - \mathbf{COOH}$.

Diese Hypothese, die von einigen Seiten akzeptiert ist, haben namentlich M. Bial (3) und C. Lewin (13) heftig bestritten; allein die gemachten Einwände treffen nicht den eigentlichen Kern der Theorie. Bial's Behauptung, die wechselnde Höhe der Glukuronsäureausscheidung durch ungleich leichte Spaltbarkeit der betr. gepaarten Glukuronsäuren und durch verschiedene Wege ihrer Ausscheidung, d. h. bald durch den Harn, bald mit dem Kot, erklären zu können, ist nicht bewiesen. Die Berechtigung des Lewin'schen Einwandes, daß die beim Diabetes bestehende Oxalurie gesteigerten Eiweißzerfall und damit vermehrte Bildung aromatischer Glukuronsäurepaarlinge, namentlich von Phenol und Indol, primär hervorrufe, hat M. Jaffé (13) aus allgemeinen Gründen bestritten, und Al. Ellinger (13) hat sie auch für die hier obwaltenden Verhältnisse widerlegt; die von Lewin supponierte Art der Entstehung von Phenol und Indol existiert nicht.

Freilich muß ausdrücklich betont werden, daß auch P. Mayer keine strikten Beweise für die Richtigkeit seiner Theorie erbracht hat; sie ist z. Z. nur ein einfacher Ausdruck der von ihm beobachteten Tatsachen,

1) In beiden Fällen handelt es sich um die biochemische Verwandlung der (durch fetten Druck gekennzeichneten) endständigen primären Alkoholgruppe ($- \mathbf{CH_2OH}$) in den Karboxylrest ($- \mathbf{COOH}$).

für die vielleicht einmal eine ganz andere Erklärung gefunden werden kann. Das gilt namentlich für alle die Fälle, in denen die Natur der Paarlinge bei gesteigerter Glukuronsäureausscheidung nicht aufgeklärt ist. In manchen dieser Fälle mag vielleicht einfach Harnstoff der Paarling der Glukuronsäure sein, denn C. Neuberg und W. Neimann (6) haben künstlich die Ureïdoglukuronsäure dargestellt und den eigentlichen gepaarten Glukuronsäuren in mancher Hinsicht ähnlich gefunden; in anderen Fällen können aber auch noch unbekannte Paarlinge vorhanden sein, die zu einer anderen Auffassung der Verhältnisse zwingen würden.

Unsicher ist auch die Bedeutung, welche der Glukuronsäureausscheidung nach Knochenbrüchen und Verletzungen des Muskelgewebes sowie nach starken Quetschungen zuzuschreiben ist. Cadéac und Maignon (13) haben derartige Beobachtungen gemacht. Zumeist war die Glukuronsäureausscheidung von einer Glukosurie begleitet; Angaben über die Natur der Glukuronsäurepaarlinge liegen nicht vor.

Für die Praxis von besonderer Wichtigkeit ist natürlich die Frage, ob der Glukuronsäureausscheidung ein diagnostischer Wert zukommt, insbesondere ob sie prognostische Bedeutung für den Diabetes besitzt. P. Mayer hat auf die Möglichkeit hingewiesen, daß eine gesteigerte Glukuronsäureausfuhr ohne erkennbare Ursache und ohne Vermehrung der aromatischen Paarlinge bei sonst gesunden Individuen unter Umständen als Vorstufen des Diabetes gelten kann. Doch das bisher vorliegende Material ist zu einer Entscheidung dieser Fage bei weitem nicht ausreichend, und es wäre durchaus verfehlt, jeden Patienten mit gelegentlich vermehrter Glukuronsäureausscheidung zum Zukunftsdiabetiker zu stempeln.

Jedenfalls gibt es zahlreiche Fälle von Glukuronsäureausscheidung, die entschieden den Charakter des Pathologischen tragen, insofern als bei ihnen auch klinische Erscheinungen verschiedener Art vorliegen; doch die vermehrte Glukuronsäureausscheidung bildet klinisch nicht die ursprüngliche Störung, welche die anderen Abweichungen nach sich zieht. Bei der Unsicherheit der Aetiologie und dem proteusartigen Bilde der Erscheinungen kann von einer symptomatischen Therapie, die sich gegen die Glukuronsäureausscheidung richtet, zur Zeit noch keine Rede sein; die Lehre von der Bedeutung der Glukuronsäureausscheidung ist noch in vollem Flusse begriffen. Vergl. auch S. 59ff. in diesem Bande.

9. Diagnose der Glukuronsäureausscheidung.

Die Erkennung der Glukuronsäure stützt sich auf die folgenden, fast allen gepaarten Glukuronsäuren gemeinsamen Eigenschaften. Der frische Harn besitzt bei mangelndem Gärungs- und Reduktionsvermögen deutliche Linksdrehung; nach ca. $^1/_4$—$^3/_4$ stündigem Kochen mit etwa 5 $^0/_0$iger Schwefelsäure geht meistens die Linksdrehung in Rechtsdrehung über und gleichzeitig stellt sich starkes Reduktionsvermögen ein; nach der Spaltung mit Mineralsäure fällt die Tollens'sche Orzinprobe positiv aus.

Es gibt jedoch auch Fälle, wo bereits vor der Säurespaltung Reduktionsvermögen vorhanden ist und die Orzinreaktion positiv ausfällt; ferner kann es vorkommen, daß der vor der Hydrolyse lävogyre Harn nach der Spaltung inaktiv ist oder auch linksdrehend bleibt, nämlich dann, wenn der Paarling selbst linksdreht oder die Hydrolyse unvollständig war.

Literatur.

1. M. Jaffé, Zur Kenntnis der synthetischen Vorgänge im Tierkörper. Zt. phys. Ch. **2**. 47. 1878. — O. Schmiedeberg u. Hans Meyer, Ueber Stoffwechselprodukte nach Kampferfütterung. Ebenda. **3**. 422. 1879. — E. Sundwik, Akademische Abhandlungen. Helsingfors 1886. — Emil Fischer u. O. Piloty, Reduktion der Zuckersäure. Ber. d. D. chem. Ges. **24**. 52. 1891. — C. Neuberg u. W. Neimann, Synthese gepaarter Glukuronsäuren. Zt. phys. Ch. **44**. 114. 1905.

2. Paul Mayer u. C. Neuberg, Ueber den Nachweis gepaarter Glukuronsäuren und ihr Vorkommen im normalen Harn. Zt. phys. Ch. **29**. 256. 1900. — Paul Mayer, Ueber eine bisher unbekannte reduzierende Substanz im Blute. Ebenda. **32**. 518. 1901. — R. Lépine u. Boulud, Sur l'acide glycuronique du sang. C. rend. **133**. 138. 1901; **134**. 398. 1902; **136**. 1037. 1903; **138**. 610. 1904.

3. R. Lépine, C. rend. soc. biol. **1901**. p. 50. — M. Bial, Ueber den Befund von gepaarter Glukuronsäure in den normalen Fäzes. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **2**. 528. 1902. — M. Bial u. O. Huber, Ueber den Befund von gepaarter Glukuronsäure in den Fäzes nach Mentholdarreichung. Ebenda. **2**. 532. 1902. — E. C. van Leersum, Gepaarte Glukuronsäuren als Bestandteile der Galle. Ebenda. **3**. 522. 1903. — Paul Mayer, Zur Frage der Glukuronsäureausscheidung. B. klin. W. **1903**. Nr. 13 u. 22. S. 292 u. 514.

4. M. Bial, Ueber den Befund von gepaarter Glukuronsäure in der Galle. Zt. phys. Ch. **45**. 258. 1905. — B. v. Fenyvessy, Zur Glukuronsäurefrage. Arch. internat. de Pharmacodynam. et Thér. **12**. 407. 1903.

5. A. Orgler u. C. Neuberg, Ueber Chondroitinschwefelsäure etc. Zt. phys. Ch. **37**. 407. 1903. — J. A. Mandel u. P. Levene, Ueber die Verbreitung von Glukothionsäure im tierischen Organismus. Ebenda. **45**. 386. 1905.

6. Die zahlreichen Daten dieses Kapitels können hier nicht angeführt werden. Eine ausführliche Wiedergabe derselben befindet sich bei C. Neuberg, Physiologie der Glukuronsäure. Ergebn. d. Physiol. **3**. Abt. I. S. 433—443. — Ferner: C. Neuberg u. W. Neimann, Neue Reaktionen und Derivate der Glukuronsäure. Zt. phys. Ch. **44**. 97. 1905. — M. Jaffé, Ueber das Verhalten des p-Dimethylaminobenzaldehyds im Stoffwechsel. Ebenda. **43**. 374. 1905. — H. Hildebrandt, Ueber das biologische Verhalten von Nerol, Geraniol etc. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**. 251. 1904. — Derselbe, Ueber das Schicksal einiger zyklischer Terpene und Kampfer im Tierkörper. Zt. phys. Ch. **36**. 452. 1902. — O. Neubauer, Ueber Glukuronsäurepaarung bei Stoffen der Fettreihe. Arch. exper. Path. **46**. 133. 1901.

7. Daiber, Beitrag zur Kenntnis des Auftretens von Indikan und Indoxylschwefelsäure und gepaarter Glukuronsäure im Harne. Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharmazie. **33**. Nr. 25. 1895. — H. Thierfelder, Untersuchungen über die Glukuronsäure. Zt. phys. Ch. **13**. 275. 1889. — H. Hildebrandt, Pharmakologische Studien über synthetische Basen. Ebenda. **43**. 289. 1904. — E. Salkowski und C. Neuberg, Die Verwandlung von d-Glukuronsäure in l-Xylose.

Ebenda. **36**. 261. 1902. — C. Neuberg und W. Neimann, siehe Nr. 1. — H. Hildebrandt, Zur Frage der glukosidischen Struktur gepaarter Glukuronsäuren. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **7**. 438. 1905.

8. O. Loewi, Ueber den Einfluß des Kampfers auf die Größe der Zuckerausscheidung im Diabetes. Arch. exp. Pathol. **47**. 56. 1902. — P. Mayer, Experimentelle Untersuchungen über Kohlenhydratsäuren. Zt. klin. Med. **47**. Heft 1 u. 2. 1902. — H. Hildebrandt, Ueber einige Synthesen im Tierkörper. Arch. exp. Path. **44**. 278. 1900.

9. C. Brahm, Ueber das Chinosal und die Bildung gepaarter Glukuronsäuren. Zt. phys. Ch. **28**. 438. 1899. — A. Münch, Ueber das Verhalten einiger künstlicher Hexosen im Tierkörper. Ebenda. **29**. 493. — A. Falck, Ueber das Verhalten einiger Glukoside sowie über die Entstehung gepaarter Glukuronsäuren im Tierkörper. M. med. W. **1902**. Nr. 36. S. 1489. — P. Mayer, s. Nr. 8. — Derselbe, Ueber das Verhalten des Glukoseäthylmerkaptals im Organismus. Festschrift zum 60. Geburtstag von E. Salkowski. Berlin, Aug. Hirschwald, **1904**. S. 255.

10. G. Embden u. K. Gläßner, Ueber den Ort der Aetherschwefelsäurebildung im Tierkörper. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **1**. 310. 1901. — G. Embden, Ueber die Bildung gepaarter Glukuronsäuren in der Leber. Ebenda. **2**. 591. 1902. — P. Mayer, siehe Nr. 2 u. 3. — Fr. Pick, Ueber die Beziehungen der Leber zum Kohlenhydratstoffwechsel. Arch. experim. Path. **33**. 305. 1894. — W. Weintraud, zit. nach Naunyn, Diabetes mellitus. I. Aufl. S. 155. — J. Pohl, Ueber Synthesenhemmung durch Diamine. Arch. exp. Path. **41**. 97. 1898.

11. E. Külz, Festschrift für Ludwig. 1891. — Derselbe, Zur Kenntnis der synthetischen Vorgänge im tierischen Organismus. Pflügers Arch. **30**. 484. 1883, und Zt. Biol. **20**. 157. 1884.

12. I. Wohlgemuth, Ueber Glukuronsäurebildung beim Menschen. B. klin. W. **1904**. Salkowski-Nummer. S. 1084, und Zt. klin. Med. **56**. 407. 1905. — G. Hoppe-Seyler, Ueber das physiologische Verhalten der o-Nitrophenylpropiolsäure. Zt. phys. Ch. **7**. 178. 1883. — B. Naunyn, Diabetes mellitus. Aufl. I. S. 28—32. 1898.

13. C. Lewin, Ueber die Bildung von Phenol und Indoxyl im intermediären Stoffwechsel und deren Beziehung zur Glukuronsäureausscheidung. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **1**. 472. 1902. — M. Jaffé, Die Indikanurie und ihre pathologische Bedeutung. Deutsche Klinik. **11**. 214. 1903. — Al. Ellinger, Indolbildung und Indikanausscheidung beim hungernden Kaninchen. Zt. phys. Ch. **39**. 44. 1903. — Cadéac u. Maignon, C. rend. **134**. 1001 u. 1443. 1903.

Außer dem gewöhnlichen Diabetes, der Lävulosurie, Pentosurie und Glukuronsäureausscheidung kennen wir keine Anomalien des Kohlenhydratstoffwechsels, die in der Ausscheidung von Monosacchariden beruhen. Eine Ausnahme macht vielleicht die Galaktose, aber diese Galaktosurie steht in so naher Beziehung zur Milchzuckerausscheidung und Abhängigkeit von dieser, daß sie am besten mit der Laktosurie behandelt wird. Ebensowenig wissen wir etwas sicheres über Anomalien des Kohlenhydratstoffwechsels, bei denen höhere Polysaccharide im Harn auftreten. Dagegen existieren Kohlenhydraturien, die auf der Ausscheidung der in der Natur weit verbreiteten Disaccharide beruhen und zum Teil recht gut erforscht sind. Wir beginnen mit der

IV. Laktosurie.

Eine

1. spontane Milchzuckerausscheidung

kommt nur beim weiblichen Geschlecht vor, sie hängt auf das engste mit den Stoffwechseländerungen während der Gravidität zusammen. Blot (1) gebührt das Verdienst, zuerst im Harne der Wöchnerinnen ein besonderes Kohlenhydrat beobachtet zu haben, aber erst Fr. Hofmeister (2) und P. Kaltenbach (3) gaben diesem Befunde die richtige Deutung. Schon Cl. Bernard hat die Anschauung geäußert, daß die Laktosurie durch Unregelmäßigkeiten der Laktation bedingt sei, eine Ansicht, die durch Fehling und Hofmeister dann näher begründet wurde.

In der Regel wird die Laktosurie erst einige Tage nach der Entbindung beobachtet, gelegentlich tritt sie jedoch schon in den letzten Tagen der Schwangerschaft auf. Derartige Angaben rühren von J. Ney (4), F. A. Lemaire (5) und Ch. Porcher (6) her. Der letztgenannte Autor, dem wir eine Reihe sorgfältiger Untersuchungen über die Milchzuckerausscheidung der Haustiere verdanken, sowie Leblanc und Guillot (7) haben gezeigt, daß bei der Kuh, und zum Teil auch bei der Stute eine Laktosurie schon vor Eintritt des Puerperiums die Regel ist und nach dem Einsetzen der eigentlichen Laktation zurückgeht und schießlich aufhört. J. Ney untersuchte eine größere Reihe von Wöchnerinnen und fand bei 77,7 % derselben Milchzucker im Urin, dagegen nur 16 % bei Schwangeren.

Die Menge des ausgeschiedenen Milchzuckers der Wöchnerinnen kann nach Naunyn bis auf 2—3 %, nach Porcher (8) sogar bis auf 4 % steigen; F. J. Mc. Cann (9) fand als Durchschnittswert für den 4. bis 5. Tag des Puerperiums 0,35 %.

Diese Graviditätslaktosurie ist eine ungemein häufige Begleiterscheinung der Schwangerschaft und deshalb kein pathologisches Vorkommnis. Die Bedingungen ihres Zustandekommens sind ziemlich durchsichtig.

Von zahlreichen Autoren ist übereinstimmend festgestellt, daß mit Umgehung des Darmes eingeführter Milchzucker fast völlig mit dem Harn ausgeschieden wird, da weder die Gewebe noch das Blut den Milchzucker zu hydrolysieren vermögen. Bei jeglicher Art von Milchstauung tritt nun die Laktose als ein Sekret der Brustdrüsen aus den Milchgängen in den Kreislauf und von ihm aus in den Harn über. Nach den Untersuchungen von W. Camerer und F. Söldner (10) hat schon das Kolostrum einen hohen Gehalt an Laktose (1,73—4,07 %), so daß eine Milchzuckerausscheidung vor der Geburt durch Resorption sehr reichlich gebildeten Kolostrums zu stande kommt. Die viel häufigere Laktosurie in den ersten Tagen des Wochenbettes erklärt sich durch die Resorption der nicht genügend verbrauchten Milch. In der Tat steigt mit einer Unterbrechung des Säugens der Milchzuckergehalt des Harns oft bedeutend an, und die Laktosurie ist bei stillenden Frauen geringer,

als bei nicht nährenden. Bei sehr guten Ammen, bei denen die Produktion den Verbrauch erheblich übertrifft, ist nach Ney noch lange nach der Entbindung Milchzucker konstant im Harn anzutreffen, und noch nach vielen Monaten ist Laktosurie sehr oft die Reaktion des Organismus auf plötzliche Entwöhnung [Pavy (11)].

2. Die alimentäre Laktosurie.

Bei der relativ niedrigen Assimilationsgrenze des Milchzuckers (vgl. Bd. I. S. 27 u. 164) ist eine Laktosurie künstlich leicht herbeizuführen. Hier interessieren jedoch nur die ungewollt eintretenden Fälle von Milchzuckerausscheidung, die den Charakter von Stoffwechselanomalien aufweisen.

C. Méhu (12) hat zuerst beobachtet, daß Kranke nach längerem und reichlichem Genuß von Milch Laktose ausscheiden, und J. Gróß (13) hat die ersten zuverlässigen Angaben über den Milchzuckergehalt des Harnes bei magendarmkranken Säuglingen gemacht. Genauere Untersuchungen über den letztgenannten Gegenstand haben jüngst L. Langstein und Fr. Steinitz (14) angestellt. Vergl. auch S. 56.

In 14 Fällen von schweren, durch Magendarmerkrankungen bedingten Ernährungsstörungen wiesen sie durch das charakteristische Osazon[1]) jedesmal Milchzucker im Säuglingsharne nach. Die Menge des ausgeschiedenen Zuckers ist bisher nicht festgestellt, aber es ist ermittelt, daß er in fünf Fällen von einem zweiten Kohlenhydrat, von Galaktose, begleitet war.

Bei der Graviditätslaktosurie gelangt der Milchzucker mit Umgehung des Darms in die Blutbahn; anders bei der Laktoseausscheidung der Säuglinge, die ihn vom Verdauungskanal aus resorbiert haben. Durch besondere Versuche haben Langstein und Steinitz festgestellt, daß diese Milchzuckerausscheidung nicht durch Fehlen des normal im Darm vorhandenen, namentlich vom Jejunum produzierten milchzuckerspaltenden Enzyms, der Laktase, bedingt ist. Durch eine dem Wesen nach unbekannte Störung der Laktasewirkung wird aber nur ein Teil des genossenen Milchzuckers zerlegt, der Rest ungespalten resorbiert. Dieser wird nun mangels hydrolysierender Enzyme in den Körpersäften unverändert ausgeschieden; von dem im Darm gespaltenen Teil wird die leichter assimilierbare Glukose im Organismus verwertet, die andere Komponente dagegen, die Galaktose, wegen ihrer sehr viel niedriger liegenden Assimilationsgrenze jedoch zum Teil von der Niere durchgelassen. So kommt es zu der von Galaktoseausscheidung begleiteten Laktosurie.

Diese Erklärung stützt sich zum Teil auf Tierversuche von Ricc. Luzzatto (15), der nach reichlicher Milchzuckerfütterung in den Harn seines Hundes bei bestimmten Bedingungen allein die Galaktosekomponente übertreten sah.

---

1) Laktosazon ist zum Unterschied von den entsprechenden Phenylhydrazinverbindungen seiner Spaltungsprodukte, dem Glukosazon und dem Galaktosazon, in heißem Wasser leicht löslich.

Charakteristisch verhalten sich Wöchnerinnen bei stomachaler Zufuhr von Milchzucker. Nach Versuchen, die G. Zülzer (16) unter v. Noorden's Leitung machte, schieden 11 von 13 Versuchspersonen nach Verabfolgung von je 100 g Laktose erkennbare Mengen im Harn aus, während dieses Quantum bei normalen Frauen nur ausnahmsweise eine alimentäre Milchzuckerausscheidung hervorruft; C. von Noorden (17) beschrieb Fälle, in denen schon 50 g Laktose das gleiche bewirkten.

Auf intime Beziehungen zwischen Gravidität und Milchzuckerausscheidung deuten einige andere Beobachtungen v. Noorden's und Zülzer's, nach denen während der Schwangerschaft die Laktose durch andere, leichter assimilierbare Kohlenhydrate geradezu aus dem Organismus verdrängt werden kann[1]). Eine ähnliche Beobachtung machte N. Hess bei einer Wöchnerin in Naunyn's Klinik (vergl. Naunyn, Diabetes. I. Aufl. S. 24).

Die Autoren fanden bei 5 von 16 Wöchnerinnen, also fast bei einem Drittel, daß nach Verabfolgung von 150 g Traubenzucker Laktose im Urin auftrat, und ebenso verhielten sich Frauen in Fällen von Abort oder Frühgeburt. Zu einer Zeit also, wo die eigentliche Milchproduktion in den Brustdrüsen noch nicht vor sich geht, besteht bereits eine auffallende Neigung des Organismus zur Milchzuckerausscheidung.

Zwar läßt sich die puerperale Laktosurie in gewissem Sinne als eine autoalimentäre Laktosurie auffassen; von der rein alimentären ist sie aber auffallend durch die viel größere Leichtigkeit unterschieden, mit der sie sich einstellt.

Bedenkt man, daß der Gehalt der Frauenmilch an Milchzucker nach O. Heubner durchschnittlich 5 bis 7 %, der des Kolostrums sogar nur 2 bis 4 % beträgt, so ist jener Unterschied besonders augenfällig. C. v. Noorden hat im Hinblick hierauf gelegentlich die Hypothese aufgestellt, daß der auf das Säugegeschäft sich einrichtende Organismus bis zu einem gewissen Grade die Fähigkeit zur Milchzuckerzersetzung einbüßt, eine Maßregel im Interesse des Säuglings.

Seit längerer Zeit stellt man sich vor, daß die Milchbildung durch einen vom wachsenden Ei ausgehenden Reiz veranlaßt wird, und Paul Hildebrandt (18) hat diese Anschauung auch dem chemischen Verständnis näher zu bringen versucht. Vielleicht ist die Ansicht nicht zu gewagt, daß zu den nach der Konzeption einsetzenden Reaktionen des weiblichen Organismus mit seinen zahlreichen Hemmungen und Auslösungen auch die Produktion einer gegen die Laktase gerichteten Substanz, eines Antifermentes, gehört. Denn ebenso gut, wie nach E. Weinland's interessanten Versuchen dem Organismus die Fähigkeit zum Neuerwerb von Enzymen zukommt, wäre auch der umgekehrte Vorgang, die Sistierung eines vorhandenen Enzyms, denkbar.

---

1) Vgl. hierzu jedoch A. Magnus-Levy, Bd. I dieses Handbuches, S. 413, der diesen Vorgang anders deutet.

3. Diagnose der Laktosurie.

Der Nachweis der Laktosurie wird auf das Reduktionsvermögen des Harns und die optische Aktivität (Rechtsdrehung) bei mangelnder Fähigkeit zur Gärung[1]) gegründet. Nach etwa einstündigem Kochen mit ca. 2 bis 5 proz. Schwefelsäure und Neutralisation hat infolge Zerfalls des Milchzuckers in Galaktose und Traubenzucker das Drehungsvermögen zugenommen und gleichzeitig gärt nunmehr die Lösung.

Auch das Osazon des Milchzuckers ist charakteristisch. Zum Unterschied von den entsprechenden Verbindungen der gewöhnlichen Hexosen ist es in heißem Wasser löslich; sein Schmelzpunkt liegt bei 198 bis 200°; von dem in mancher Hinsicht ähnlichen Maltosazon ist es durch das Fehlen der optischen Drehung in Pyridin-Alkohollösung leicht zu unterscheiden (19).

Literatur.

1. Blot, Gazette des hôpitaux. **1856**. Nr. 121 u. Compt. rend. **43**. 666.
2. Fr. Hofmeister, Ueber Laktosurie. Zt. phys. Ch. **1**. 101. 1877.
3. P. Kaltenbach, Ueber Laktosurie der Wöchnerinnen. Zt. phys. Ch. **2**. 360. 1878.
4. J. Ney, Ueber das Vorkommen von Zucker im Harne der Schwangeren, Gebärenden und Wöchnerinnen. Arch. Gynäk. **35**. 239. 1889.
5. F. A. Lemaire, Ueber das Vorkommen von Milchzucker im Harn bei Wöchnerinnen. Zt. phys. Ch. **21**. 442. 1895.
6. Ch. Porcher, De la lactosurie chez les femelles au moment du part et en état de lactation. Bulletin de la soc. centr. de méd. vétérinaire. **1902**. 24. Juli und 13. November.
7. Leblanc u. Guillot. Compt. rend. **34**. 585.
8. Ch. Porcher, Contribution à l'étude de la lactosurie. Bulletin de la soc. centr. de méd. vétérinaire. **1903**. 30. September.
9. F. J. Mc. Cann, Lactosuria. Lancet. **1897**. 24. April. p. 1174.
10. Camerer u. Söldner, Analysen der Frauenmilch. Zt. Biol. **33**. 43. 1896.
11. F. W. Pavy, Note on lactosuria. Lancet. **1897**. 17. April. p. 1075.
12. C. Méhu, Journ. de Pharmac. et de Chimie. (5). **16**. 145. 1887.
13. J. Gróß, Beobachtungen über Glukosurie im Säuglingsalter etc. Jahrb. Kinderheilkunde. **34**. 83. 1892.
14. L. Langstein u. Fr. Steinitz, Laktase und Zuckerausscheidung bei magendarmkranken Säuglingen. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **7**. 575. 1906.
15. R. Luzzatto, Untersuchungen über das Verhalten von Laktose und Galaktose bei Hunden. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **52**. 106. 1905.
16. G. Zülzer, Ueber alimentäre Glukosurie. Ctbl. med. Wissensch. **1894**. 485.
17. C. von Noorden, Du Bois Arch. f. Anat. u. Phys. **1893**. 385.
18. P. Hildebrandt, Zur Lehre von der Milchbildung. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **5**. 463. 1904.
19. C. Neuberg, Reinigung der Osazone und Bestimmung ihrer optischen Drehungsrichtung. Ber. d. dtsch. chem. Ges. **32**. 3384. 1899.

1) Bei Verwendung der gewöhnlichen Bierhefe und 12stündiger Gärdauer.

V. Die Maltosurie.

Bei der wichtigen Rolle, welche die Maltose als Zwischenstufe der Verzuckerung von Glykogen und Stärke spielt, und bei ihren nahen Beziehungen zur Glukose ist ein Auftreten von Maltose unter den Produkten des menschlichen und tierischen Stoffwechsels nicht überraschend. Trotzdem sind unzweifelhafte Fälle von echter Maltosurie nur in sehr kleiner Zahl bekannt.

R. Lépine und Boulud (1) fanden gelegentlich bei Diabetes neben Traubenzucker kleine Mengen Maltose; Charrin und Brocard (2) wollen diesen Zucker im Harn von Wöchnerinnen gefunden haben. Sicherer sind teilweise die Fälle, die C. le Nobel (3), Fr. v. Ackeren (4), sowie Rosenheim und Flatow (5) beschrieben haben. Die zuletzt genannten Autoren beobachteten die Maltosurie bei Erkrankungen des Pankreas; im Falle von Rosenheim und Flatow betrug die Menge des ausgeschiedenen Zuckers 0,1—0,5 %, und es bestand eine interstitielle Pankreatitis.

Auf eine Rolle des Pankreas bei manchen Formen der Maltosurie deuten auch die Befunde von Lépine und Boulud (6), die beim Hunde nach völliger Entfernung der Bauchspeicheldrüse neben ca. 50—90 g Traubenzucker im Liter 1,91—3,06 g Maltose fanden.

Andere Angaben derselben Autoren (7) betreffen eine diabetische Frau in den vierziger Jahren, die neben 4—6 % Zucker 1,93—2,78 ‰ Maltose ausschied. Lépine hat früher noch einen Fall von schwacher Maltosurie beobachtet.

Diese Angaben über Maltosurie stützen sich auf Differenzen bei der polarimetrischen und titrimetrischen Ermittelung des Zuckers in den betreffenden Urinen. Denn das Drehungsvermögen der Maltose ist etwa $2^1/_2$ mal, die Reduktionswirkung aber nur ca. $^2/_3$ so groß, wie beim Traubenzucker. Freilich ist zu berücksichtigen, daß auch Pentose, Fruktose, Laktose, Glukuronsäurederivate, sowie andere optisch aktive Verbindungen, wie β-Oxybuttersäure und Aminosäuren (Eiweißabkömmlinge), erhebliche Differenzen zwischen titrimetrischem und polarimetrischem Effekt des Harns bedingen können, und die durch diese Verhältnisse geschaffenen Kombinationen sind vielfach so schwer entwirrbar, daß manchen Literaturangaben von Maltoseausscheidung gegenüber berechtigte Zweifel am Platze sind. Man wird den Nachweis vollständiger Vergärbarkeit, sowie die Darstellung des charakteristischen Maltosazons fordern müssen, das von dem (hinsichtlich der Löslichkeit) ähnlichen Milchzuckerosazon leicht durch das Drehungsvermögen zu unterscheiden ist.

Natürlich ist die Schwierigkeit, die Maltosurie zu konstatieren, der Kleinheit der in Betracht kommenden Differenzen proportional, und absolute Sicherheit der Diagnose ist nur dort vorhanden, wo die Quantität der Maltose so groß ist, daß ein die Fehlergrenzen überschreitender Ausschlag erfolgt.

Einen derart ausgeprägten Fall hat A. Magnus-Levy in der Straßburger Klinik beobachtet. (Privatmitteilung des Autors.)

Der Harn wies eine bedeutende Mehrdrehung gegenüber der Reduktion

auf. Nach der Inversion mit verdünnten Säuren, wobei die Maltose in 2 Mol. Traubenzucker zerfällt, nahm erstere ab, letztere zu, und zwar derart, daß nunmehr völlige Uebereinstimmung herrschte. Die Berechnung aus diesen 4 Bestimmungen ergab einen Gehalt von 1,5 % Maltose, neben 2,0 % Glukose. Vervollständigt wurde der Nachweis durch die totale Vergärbarkeit des Zuckers bei gleichzeitigem Verschwinden der optischen Aktivität und des Reduktionsvermögens. Dieser Status konnte an zwei aufeinander folgenden Tagen beobachtet werden.

Dieser Magnus-Levy'sche Fall ist der mit der höchsten bekannten Maltoseausscheidung und deshalb, obgleich die Darstellung des Osazons fehlt, sicherer als die übrigen Angaben.

Literatur.

1. R. Lépine u. Boulud, Compt. rend. **126**. 610.
2. Charrin u. Brocard, Die Glukosurie der Schwangerschaft. Compt. rend. de la soc. biol. **50**. 1077. 1898.
3. C. le Nobel, Ein Fall von Fettstuhlgang mit gleichzeitiger Glukosurie. Arch. klin. M. **43**. 285. 1888.
4. Fr. v. Ackeren, Ueber Zuckerausscheidung bei Pankreaserkrankungen. B. klin. W. **1889**. S. 293.
5. Rosenheim u. Flatow, Ein Fall von chronischer interstitieller Pankreatitis. B. klin. W. **1898**. 317.
6. R. Lépine u. Boulud, Maltosurie chez certaines diabétiques. Compt. rend. **132**. 610. 1901.

VI. Die Ausscheidung von Rohrzucker und Isomaltose.

Entsprechend der hohen Assimilationsgrenze des Rohrzuckers kommt es unter den gewöhnlichen Ernährungsbedingungen nur ausnahmsweise zu einer alimentären Saccharosurie.

Eine spontane Rohrzuckerausscheidung ist nie mit Sicherheit festgestellt. Angesichts des Auftretens von Lävulose im Organismus ohne Zufuhr mit der Nahrung läßt sich a priori die Möglichkeit einer synthetischen Bildung von Rohrzucker im Tierkörper nicht leugnen analog der bei der Pflanze tausendfältig konstatierten Fähigkeit. In der Tat soll nach Lépine und Boulud (1) Saccharose gelegentlich im Hundeblut, namentlich nach Exstirpation des Pankreas, auftreten.

Ob die Isomaltose, das von E. Fischer durch Kondensation von Traubenzucker synthetisch gewonnene Disacharid, in der Natur vorkommt, ist bis auf den heutigen Tag mit Sicherheit noch nicht entschieden. Nach K. Baisch (2), F. A. Lemaire (3), B. Reinbold (4), Ch. Porcher (5) und F. W. Pavy und R. L. Siau (6) soll sich Isomaltose im normalen Harn finden, nach H. Rosin und v. Alfthan (7) auch im diabetischen Urin.

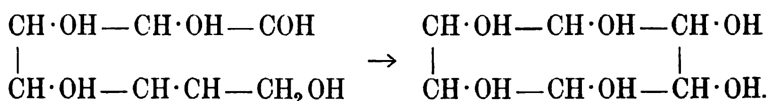
Nach E. Salkowoski (8) und P. Mayer (9) sind hier des öfteren Verwechslungen, namentlich mit Glukuronsäure wahrscheinlich, und von einer pathologischen Isomaltosurie ist bisher nichts verlautbart. Ueber die Möglichkeit einer alimentären Isomaltosurie findet sich eine kurze Notiz bei M. Cremer (10).

Literatur.

1. R. Lépine u. Boulud, Sur les sucres du sang. Compt. rend. **133**. 138. 1901; **134**. 398. 1902.
2. K. Baisch, Ueber die Natur der Kohlenhydrate des normalen Harns. Zt. phys. Ch. **20**. 249. 1894.
3. F. A. Lemaire, Ueber das Vorkommen von Milchzucker im Harn bei Wöchnerinnen. Zt. phys. Ch. **21**. 446. 1895.
4. B. Reinbold, Ueber die Verwendbarkeit der Benzoylierung zur quantitativen Bestimmung der Kohlenhydrate im normalen Harn. Pflügers Arch. **91**. 35. 1902.
5. Ch. Porcher, Chem. Ztg. **26**. 576.
6. F. W. Pavy u. R. L. Siau, On the nature of the sugar present in normal blood, urine and muscle. Journ. of Phys. **26**. 282. 1901.
7. H. Rosin u. v. Alfthan, Ueber die quantitativen Verhältnisse der Kohlenhydrate im diabetischen Harn. D. med. W. **26**. 497. 1900; Chem. Ztg. **24**. 238.
8. E. Salkowski, Ueber das diabetische Ferment der Leber. Pflügers Arch. **56**. 351. 1894.
9. P. Mayer, Ueber eine bisher unbekannte reduzierende Substanz des Blutes. Zt. phys. Ch. **32**. 518. 1901.
10. M. Cremer, Ueber das Verhalten einiger Zuckerarten im tierischen Organismus. Zt. Biol. **29**. 513. 1892.

VII. Die Inositurie.

Seit fast zwei Dezennien weiß man, daß der Inosit nicht zu den Kohlenhydraten zählt, sondern in eine ganz andere Reihe, die aromatische, gehört und daß er ein Hexaoxy-hexahydrobenzol, $C_6H_6(OH)_6$ (Hexahydroxymethylen) ist. Die ursprünglich nur auf die Isomerie des Inosits mit dem Traubenzucker begründete Gepflogenheit, die Inositurie als eine Anomalie des Kohlenhydratstoffwechsels zu betrachten, entbehrt zwar der chemischen Begründung, aber die Rolle des Inosits in der Natur, seine Verbreitung und sein häufiges Vorkommen neben den eigentlichen Zuckern bei Tier und Pflanze deuten auf wechselseitige Beziehungen im Stoffwechsel. Des öfteren hat man auch, ohne dafür bisher Beweise erbringen zu können, an eine chemische Beziehung des Inosits zu den Hexosen gedacht derart, daß unter Umständen die offene aliphatische Kette der Zucker durch intramolekulare Aldolkondensation in das zyklische Gebilde des isomeren Inosits übergehe:



In kleinen Mengen bildet der Inosit einen Bestandteil fast aller tierischen Gewebe, und zwar kommt hier, soweit sicheres bekannt ist, nur der optisch-inaktive, sogen. Mesoinosit (der Mesoweinsäure entsprechend) vor, während sich im Pflanzenreich auch optisch-aktive Formen des Inosits finden.

Bei der weiten Verbreitung des Inosits scheinen auch öfter kleine Mengen in den Harn überzutreten (F. Hoppe-Seyler (1). Ueber die

Höhe der Inositausscheidung bei dieser physiologischen Inositurie ist nichts bekannt.

Nach E. Külz (2) ist jedoch der Gehalt des normalen Harnes an Inosit recht zweifelhaft; er tritt hier erst nach reichlichem Wassergenuß auf. Bei dieser Art von Inositurie, die Strauß (3) und Külz (4) beim Diabetes insipidus, nach Aufnahme sehr großer Flüssigkeitsmengen, bei Schrumpfniere etc. konstatierten, scheint es sich um eine einfache Ausschwemmung des Inosits aus dem Organismus zu handeln.

Ueber spontane chronische Inositurie liegt eine alte Angabe von H. Vohl (5) vor, der die Inositurie an Stelle einer Glukosurie bei einem Diabetes treten sah; die tägliche ausgeschiedene Inositmenge betrug hier 18 bis 20 g. Umgekehrt läßt sich jedoch durch Verabfolgung von Inosit eine Glukosurie nicht steigern (Külz).

Auf eine Beziehung zwischen Diabetes und Inositurie deuten auch Angaben von Gallois (6) und E. Külz (2), die letztere bei Fällen von Glukosurie mit gleichzeitiger Albuminurie beobachteten.

Durch künstliche Zufuhr von Inosit kann man beim Menschen eine alimentäre Inositurie erzeugen, doch ist diese nur von geringer Stärke, denn Külz (2) fand von 30 bis 50 g verabfolgter Substanz 0,75 bis 0,95 % im Harne wieder. Es gehört also der Inosit zu dem im Organismus ziemlich vollständig zerstörbaren Substanzen, und demgemäß sind die kleinen Inositmengen der Nahrung ohne Einfluß auf eine bestehende Zucker- oder Inositausscheidung.

Die klinische Bedeutung der Inositausscheidung ist noch völlig ungeklärt. Einiges spricht dafür, daß die Rolle des Inosits in mancher Hinsicht derjenigen der Extraktivstoffe ähnelt, und daß es sich auch bei der Inositurie der Diabetiker um eine durch unbekannte Einflüsse hervorgerufene, besonders reichliche Ausspülung aus dem Organismus handelt.

Die Erkennung des Inosits geschieht durch seine Reindarstellung und durch einige von Scherer, Gallois, Seidel und Maquenne angegebene Reaktionen, die mit der isolierten Substanz vorzunehmen sind.

Literatur.

1. F. Hoppe-Seyler, zitiert nach F. Blumenthal, Pathologie des Harns. Berlin **1903**. S. 165.
2. E. Külz, Ueber das Auftreten von Inosit im Harn gesunder Individuen. Sitzungsbericht d. Ges. z. Förderung d. Naturw. Marburg **1875**. S. 78 und **1876**. S. 70.
3. Strauß, Dissertation. Tübingen **1864**.
4. E. Külz, Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes. Marburg **1874** u. **1875**. Bd. I. S. 171 u. Bd. II. S. 29. Zt. analyt. Ch. **16**. 135.
5. H. Vohl, Ueber das Auftreten des Inosits im Harn. Arch. phys. Heilk. Neue Folge. **2**. **410**. 1858; und Ber. dtsch. chem. Ges. **9**. 984. 1876.
6. Gallois, De l'inositurie. Paris 1864; und Zt. analyt. Ch. **4**. 264.

Fünftes Kapitel.

Die Krankheiten der Haut.[1])

Von

Hugo Salomon und **Carl von Noorden.**

Für die Erkrankungen der Haut hat sich die Pathologie von Alters her weit mehr interessiert, als der rein lokalen Bedeutung der Störung entsprach. Die Erfahrungen des täglichen Lebens sprachen für das Bestehen inniger Wechselbeziehungen zwischen Haut und Gesamtorganismus. Es mußte ja auffallen, daß manche Personen nach Genuß bestimmter Speisen mit Regelmäßigkeit ausgedehnte Erytheme der Körperoberfläche zeigten, daß andere in ähnlicher Weise auf den Genuß gewisser Arzneistoffe reagierten. Umgekehrt gehörten Hautreize in der älteren Medizin noch mehr vielleicht als in der jetzigen zum Rüstzeug der Therapie, wenn es galt, auf Erkrankungen innerer Organe „ableitend" zu wirken.

Endlich gingen eine der verheerendsten Volkskrankheiten des Mittelalters, die Pocken, ebenso wie die altbekannten anderen akuten Exantheme mit schwerer Beeinflussung des Gesamtbefindens einher. Kein Wunder also, wenn die medizinischen Anschauungen früherer Zeiten in ihrer Würdigung der Hauterkrankungen selbst weit über das Ziel hinausschossen und eine Zeit lang in der Krätze, der „Psora", den Urquell allen Uebels sahen.

Sicher findet sich in unseren modernen Anschauungen noch mancher Anklang an die Auffassung der Vergangenheit wieder. Dieselbe wird auch den Gang der Darstellung insofern etwas beeinflussen, als mehr denn auf anderen Gebieten der Stoffwechselpathologie neben dem Bericht über den Stand unserer exakten Kenntnisse ein Eingehen auch auf klinische Befunde, Meinungen und Hypothesen einen gewissen Platz beansprucht.

Denn leider ist es eine Tatsache, daß das Maß unseres Wissens bei weitem nicht der Bedeutung entspricht, welche Begriffe, wie Diathese, Arthrizismus etc., wenigstens mancherorts für die Auffassung der Hautkrankheiten erlangt haben.

---

1) Die wesentlichen Stücke des in diesem Kapitel mitgeteilten Materials trug C. v. Noorden auf dem Internationalen Dermatologen-Kongreß in Berlin vor (1904, Band II, 118). Der Vortrag wurde in den Annalen des Kongresses nur in Form eines kurzen Autoreferates publiziert, weil diese von H. Salomon bearbeitete ausführliche Veröffentlichung bevorstand.

I. Einwirkung der Hautkrankheiten auf Ernährungszustand und Energieumsatz.

1. Einwirkungen im allgemeinen, Fieber.

Daß Hautkrankheiten den allgemeinen Ernährungszustand beeinträchtigen können, ist eine alltägliche Erfahrung. Sie tun dies, wenn das allgemeine Wohlbefinden der Patienten schwer gestört ist, z. B. durch Schmerzen oder durch Fieber, und wenn infolgedessen die Eßlust sich vermindert; die Einnahmen des Körpers sinken dann. Andererseits können auch durch gestörten Schlaf, durch die Erregungen, die von der erkrankten Haut ausgehen, durch den Juckreiz, durch unruhiges Verhalten die Ausgaben erhöht werden. Fortschreitende und schwer zu bekämpfende Abmagerung ist dann die Folge.

Dem Fieber fällt in der Pathologie der Hautkrankheiten keine große Rolle zu. Denn die meisten derselben verlaufen bei normaler Temperatur, doch findet man Fieber bei manchen Erythemen und vesikulösen Erkrankungen, Pemphigus, Dermatitis herpetiformis, ferner und zwar in ziemlich regelmäßiger Kurve [M. Wilms (1)] bei Verbrennungen.

Die Syphilis bringt in ihrem Eruptionsstadium ganz gewöhnlich Temperaturerhöhungen.

Bei Gonorrhoe haben französische Autoren [Rouanet, Noguès (2)] zahlreiche Messungen angestellt und bei unkomplizierten Fällen die Temperatur stets normal gefunden. Uns ist jedoch die Häufigkeit unregelmäßiger Temperatursteigerung auch bei unkomplizierter Gonorrhoe aufgefallen.

Umgekehrt ist jedem Kliniker bekannt, daß sich Zustände schwerer Unterernährung, z. B. die phthisische, die Karzinomkachexie u. s. w., am Zustand der Haut aussprechen. Die letztere verliert ihren Turgor, fühlt sich dünn und trocken an, schilfert ab. Infolge Schwundes des Unterhautfettgewebes ist sie auf der Unterlage leichter verschieblich, in Falten aufhebbar.

J. Heller (3) hat darauf aufmerksam gemacht, daß bei vielen schweren Krankheiten, z. B. Typhus, Icterus gravis, Febris gastrica, Pneumonie, Erysipel, Scharlach, Masern, Polyarthritis, selbst fieberhafter Epididymitis eine Wachstumsverlangsamung der Nägel eintritt, die sich durch Bildung einer Querfurche in entsprechender Weise ausspricht, wie sich etwa bei den Kühen jede Kalbung durch einen Ring an den Hörnern markiert.

Bemerkenswert niedrige Temperaturen sind beschrieben bei Verbrennungen, unmittelbar nach dem Unfall [Bedard, Th. Billroth (4)]. Eine sichere Erklärung für die Tatsache gibt es noch nicht, vielleicht handelt es sich um reflektorische Einwirkung auf das Temperaturzentrum.

2. Spezifische Einwirkungen.

Ob neben den mit Juckreiz, Fieber usw. verbundenen und im ganzen leicht zu überschauenden Einflüssen der Hautkrankheiten auf den Er-

nährungszustand noch Wirkungen auf den Umfang der Oxydationsprozesse und den Energieumsatz stattfinden, ist von großem Interesse. Bekanntlich hängt der Energieverbrauch des tierischen Körpers in hohem Maße von der Oberflächenentwicklung ab. Es ist wichtig zu wissen, ob bei ausgedehnter Erkrankung der Oberfläche dieses durchgehende biologische Gesetz Geltung behält. Es liegen nur wenige Untersuchungen vor. Die erste Untersuchung unter Prüfung des respiratorischen Gaswechsels wurde unter v. Noorden's Leitung von R. Stüve (5) vor 9 Jahren bei einem Patienten mit ausgedehnter Psoriasis gemacht. Es ergaben sich vollkommen normale Werte für O-Verbrauch und CO-Abgabe. Dasselbe fanden neuerdings B. Tendlau (6) in einem Falle von universeller Hautatrophie mit Anhidrosis und auf der v. Noorden'schen Abteilung Ludwig Mayer in einem Falle von Sklerodermie. Werten, die Quinquaud und E. Leredde (7) bei Mykosis fungoides ermittelten, ist Gewicht kaum beizulegen, zumal über die Methodik nichts gesagt ist. Jedenfalls sind alle diese Versuche nicht als abgeschlossen zu betrachten. Die spärlichen bisherigen Prüfungen sind bei völliger körperlicher Ruhe gemacht. Es könnte wohl sein, daß bei stärkerer Inanspruchnahme der Hauttätigkeit, also bei Muskelarbeit, Unterschiede in der Wärmeabgabe und damit eine indirekte Beeinflussung der Wärmeproduktion und des Energieumsatzes zu erkennen wären. Gewisse Erfahrungen, die Tendlau bei dem Patienten mit allgemeiner Hautatrophie machte, deuten darauf hin.

3. Blutgefäßdrüsen und Haut.

Zweifellos gibt es aber gewisse Störungen des Stoffwechsels, die einerseits die Haut in Mitleidenschaft ziehen, andererseits mit erheblichen Aenderungen des Energieumsatzes einhergehen. Wir erinnern an das Greisenalter. Hier sinkt der Kalorienumsatz des Körpers erheblich, und man hat schon die Vermutung ausgesprochen, daß der allmähliche Niedergang der gesamten Oxydationsprozesse im Greisenalter eine unmittelbare Folge der Atrophie des Hautorgans sei, doch ist einstweilen diese Abhängigkeit als höchst unwahrscheinlich zu bezeichnen. Eher dürfte umgekehrt das Welken und die Atrophie der alternden Haut nur ein lokaler Ausdruck für den Niedergang der Regenerationsenergie aller protoplasmatischen Lebensäußerungen im Greisenalter sein.

Hierher gehören ferner insbesondere die einander entgegengesetzten, von dem Zustand der Schilddrüse abhängigen und auch die Haut beteiligenden Erkrankungen, das Myxödem mit wesentlich verringertem und der Morbus Basedow mit wesentlich erhöhtem Energieumsatz.

Die enge Beziehung, in welcher Zustand und Funktion der Schilddrüse, vielleicht auch anderer Gefäßdrüsen des Organismus zu der Höhe der Gesamtoxydationen im Körper stehen [A. Magnus-Levy, R. Stüve, H. Salomon (8)], läßt es gerechtfertigt erscheinen, an dieser Stelle zu besprechen, was von dem Verhältnis dieser Organe zu den Krankheiten der Haut bekannt ist.

a) Klinische Erfahrungen.

Beim Myxödem, einer Krankheit, die mit ausgesprochener Herabsetzung der Verbrennungsvorgänge im Körper einhergeht [A. Magnus-Levy (8)], findet sich eine ödemähnliche „myxomatöse" Infiltration der Haut.

Es ist hervorzuheben, daß man auch bei anderen Krankheiten, dem Morbus Basedowii, der Sklerodermie usw. myxödemähnliche Hautveränderungen beschrieben hat. Der Beweis für die Analogie mit den Veränderungen des Myxödems ist aber weder anatomisch erbracht, noch hat man da, wo darauf untersucht wurde [Akromegalie, H. Salomon (8)], die für das Myxödem so charakteristische Herabsetzung der Verbrennungsvorgänge gefunden. Es ist anzunehmen, daß mindestens in vielen Fällen sogenannter Kombination mit Myxödem es sich um eine rein äußerliche Aehnlichkeit handelt.

Während beim Myxödem die Abhängigkeit des Leidens von Erkrankungsprozessen der Schilddrüse außer allem Zweifel steht, hat man andere Erkrankungen der Haut mehr hypothetisch auf Störungen der Thyreoideafunktion zurückführen wollen. Vielfach ist dies geschehen zunächst bei der Sklerodermie. Man berief sich auf das wiederholt beobachtete gleichzeitige Vorkommen von Morbus Basedowii und Sklerodermie [M. E. Jeanselme, W. Leube, O. Kahler, Ditisheim und H. Krieger (9)] oder auch von Struma und Sklerodermie [Ditisheim, F. Schubiger (10)], ferner auf Sektionsbefunde von atrophischen Veränderungen der Schilddrüse bei Sklerodermie [G. Singer, L. Hektoen (11) u. A.]; auch der öfters behauptete Nutzen der Thyreoideabehandlung bei der Krankheit [L. Weber, W. S. Porter (12) u. A.] schien für einen Zusammenhang zu sprechen. Das vorliegende Material genügt nicht, um die Frage zu klären. Wir selbst haben an einem Falle von Sklerodermie — die Veränderungen der Haut waren die typischen, freilich auf die eine Unterextremität beschränkt — in den Werten für Sauerstoffverbrauch und CO_2-Abgabe keinen Anhaltspunkt für eine Erkrankung der Thyreoidea finden können. Der Kranke, ein kleiner, gut genährter Mann, verbrauchte pro Minute und Kilogramm 3,68 ccm O und atmete 2,74 ccm CO_2 aus (Zuntz-Geppert'sche Methode).

Auch eine von F. Volhard (13) kürzlich aufgestellte Hypothese wird durch diese Zahlen nicht gestützt. Volhard sieht in der Sklerodermie das Gegenstück zur Akromegalie in dem Sinne etwa, wie sich das Myxödem zum Morbus Basedowii verhält. Da aber bei der Akromegalie die Verbrennungen vielfach gesteigert sind [A. Magnus-Levy, H. Salomon (8)], sollte man auch von diesem Standpunkt aus eine Herabsetzung des Sauerstoffverbrauchs bei der Sklerodermie erwarten.

Jedenfalls sind weitere Untersuchungen über die Größe des Gaswechsels bei dieser Krankheit sehr wünschenswert.

Außer der Sklerodermie hat man auf Grund von Obduktionsbefunden auch die Ichthyosis congenita mit Veränderungen der Thyreoidea in Ver-

bindung gebracht [Windfield und van Cott (14)]. Arthur Weiß (15) stellt die gleiche Hypothese auch für die sogenannte Adipositas dolorosa auf.

Bemerkenswert, aber nicht direkt auf Störungen in der Sphäre der Schilddrüse zurückzuführen ist ferner die oft beobachtete Verbindung des Morbus Basedowii mit Hautveränderungen, z. B. Pigmentationen, Leukodermie, Atrophie der Nägel, partieller und totaler Alopecie.

Auch mit Störungen im Gebiete der Geschlechtsdrüsen hat man gewisse Hautkrankheiten in Verbindung gebracht, z. B. im Klimakterium auftretende pruriginöse Ausschläge und Acne rosacea mit dem Sistieren der Ovarialfunktion.

b) Therapeutische Gesichtspunkte.

Ausgehend von der Rückbildung der myxödematösen Hautveränderungen unter Thyreoideadarreichung hat Byron Bramwell (16) die letztere in die Therapie der Hautkrankheiten überhaupt einzuführen gesucht. Dauernden Anklang hat sein Vorgehen nicht gefunden. Die Berichte lauten recht verschieden.

Den Empfehlungen von Gordon Dill, J. P. zum Busch (17) u. A. stehen gänzlich absprechende Urteile von G. Thierbierge, P. Abraham, P. Zarubin, W. Scatchard (18) u. s. w. gegenüber. Die Krankheiten, gegen die man die Thyreoidea empfahl, sind besonders Psoriasis, Ichthyosis, Lichen ruber und Sklerodermie. Sicher ist nur soviel, daß auch anerkannte Beobachter, wie C. A. Ewald (19), in manchen Fällen zweifellose Erfolge berichten konnten. Für die Art des Zustandekommens derselben fehlt uns noch jede Einsicht.

Ueber organotherapeutische Erfolge bei der Bekämpfung der Hautausschläge des Klimakteriums resp. nach Kastration durch Darreichung von Ovarialsubstanz (Ovarintabletten) berichten E. Saalfeld, Sottas (20).

II. Einwirkung der Dermatosen auf die Hautperspiration.

Die hohe Bedeutung, welche die Haut für die Wasserabdunstung und Temperaturregulierung des Körpers besitzt, läßt es bedeutungsvoll erscheinen, ob bei vielen Dermatosen die Perspiratio insensibilis, wie die Schweißabsonderung in erheblichem Maße beeinflußt werden.

Freilich hat man lange die Lebenswichtigkeit der Perspiratio insensibilis überschätzt.

1. Experimentelle Erfahrungen.

a) Tierversuche.

Bei Tieren, insbesondere bei Kaninchen, hatte man gefunden, daß Verschluß der Hautporen durch luftabschließende Medien, wie Firnisse, Oel, Lanolin, Vaselin u. s. w. von Krankheit und Tod gefolgt war. Während man als Todesursache anfangs die Retention von Ausscheidungsstoffen der Haut, z. B. Wasser, Kohlensäure, Ammoniak, flüchtigen

Riechstoffen u. s. w. [Eduhuizen (21), O. Lassar (22)], die Resorption der auf die Haut gebrachten Stoffe beschuldigte, wiesen H. Krieger, W. Laschkewitsch, M. Lomikowsky, R. Winternitz (23) u. A. darauf hin, daß die Schädigung der Versuchstiere im wesentlichen durch gesteigerte Wärmeabgabe und Sinken der Eigenwärme hervorgerufen werde.

Ganz abgetan ist die O. Lassar'sche Ansicht aber noch nicht, und die Sachlage entbehrt noch der völligen Klärung. Denn in gründlichen Untersuchungen am Kaninchen hat noch kürzlich E. Babák (24) bewiesen, daß mit wirklich indifferenten Stoffen, z. B. Gelatine, bestrichene Tiere wochenlang eine bis um 140 % gesteigerte Wärmeabgabe haben können, ohne irgendwie geschädigt zu werden. Es wird durch vergrößerte Wärmeproduktion die vergrößerte Wärmeabgabe kompensiert und so die Körpertemperatur konstant erhalten. Die Herabsetzung der letzteren nach Bestreichen mit Oel, Firniß u. s. w. dürfte nach Babák durch eine auf toxischem Wege erfolgte Schädigung der Wärmeproduktion veranlaßt werden.

b) Versuche am Menschen.

Viel zitiert wurde die Geschichte des Knaben, der zur Krönungsfeier des Papstes Leo X. als Engel erscheinen sollte und dazu am ganzen Körper vergoldet wurde, aber in der Nacht vor der Feier plötzlich starb.

Es hat aber für den Menschen H. Senator (25) die Einschätzung der pathologischen Bedeutung gehinderter Hautperspiration auf ein richtiges Maß zurückgeführt. Er zeigte in mehreren Versuchen, daß das Firnissen der Haut kein krankmachender, geschweige dann ein tödlicher Eingriff sei. Es ist aber zu berücksichtigen, daß Senator's Kranke unter den gleichmäßigen Verhältnissen der Bettruhe sich befanden. Erfahrungen aus der Pathologie weisen darauf hin, daß doch unter Umständen Störungen durch Behinderungen insbesondere der Wasserabdunstung veranlaßt werden können [vergl. auch M. Levy-Dorn (26)].

Für die nunmehrige Besprechung der vorliegenden klinischen Erfahrungen sei hervorgehoben, daß wir noch nicht sicher wissen, ob die Wasserabdunstung durch die Haut bloß auf der Bahn der Schweißdrüsen oder auch an anderen Orten der Haut erfolgt. Jedenfalls geht die Perspiratio insensibilis der alten Autoren der Schweißsekretion parallel, und wir vereinigen, bei der Schwierigkeit, beide Vorgänge sicher zu begrenzen, dieselben in unserer Darstellung als „Hautperspiration“.

Ueber die Kohlensäureabdunstung finden wir Angaben überhaupt nicht, so daß dieselbe zunächst vernachlässigt werden kann.

2. Klinische Befunde.

Klinische Befunde, die man machte, sind folgende:

Abgeschwächte resp. fehlende Schweißbildung beschreibt vom dermatologisch-histologischen Standpunkte aus P. G. Unna (27) bei sogen. Parakeratosen, z. B. Psoriasis, Ichthyosis non cong., Lichen ruber Hebrae, ohne analytische Befunde mitzuteilen.

Der erste, der über die Hautabdunstung bei Hautkranken zahlenmäßige Angaben machte, war H. Quincke (28) und unter dessen Leitung O. Bieling (29). Quincke war, wie er sagte, bei vielen Ekzemkranken ein relativ hochgestellter spärlicher Harn trotz gesteigerten Durstes aufgefallen. Die Methodik seiner Versuche war insofern eine etwas unvollkommene, als nur die Menge der zugeführten Flüssigkeit exkl. des in festen Speisen enthaltenen Wassers und die Harnmenge bestimmt wurden. Die Differenz ward als Wasserverdunstung berechnet, wobei die Wasserabdampfung durch die Lungen wegen ihrer Gleichmäßigkeit vernachlässigt werden konnte.

Da zahlreiche Versuche unter gleichmäßigen Verhältnissen angestellt wurden, sind die Versuchsresultate gewiß verwertbar. Sie lauten dahin, daß beim Gesunden etwa durchschnittlich 25,2 % der Flüssigkeitsaufnahme, bei Ekzemkranken aber durchschnittlich ca. 48 % der Flüssigkeitsaufnahme abdunsten. Dabei schien das nässende Ekzem vor dem trockenen in der Stärke der Abdunstung zu überwiegen. Mit derselben Untersuchungsmethodik wies später M. Wilms (1) nach, daß bei Verbrennungen zweiten Grades die Flüssigkeitsabgabe durch die Haut sehr hoch zu veranschlagen ist. Denn auch hier ist die Flüssigkeitsausscheidung im Harn im Verhältnis zur Zufuhr eine sehr geringe.

Zu ganz gegenteiligen Resultaten kam W. Reiß (30), freilich mit einer Methode, die noch weniger einwandsfrei ist. Er setzte auf die zu prüfende Hautfläche eine kleine Glasglocke auf, in der die Tension des Wasserdampfs manometrisch bestimmt wurde. Dieses Vorgehen bringt unnatürliche Versuchsverhältnisse, da die Hautabdunstung ja in einen mehr oder minder feuchtigkeitsgeschwängerten Raum hinein stattfinden muß.

Nach Reiß ist über einer akut ekzematösen Haut die Größe der Perspiration verringert — wie der Autor meint, infolge Verlangsamung der Blutströmung dortselbst. Die Verringerung der Perspiration ist am stärksten im Zentrum der erkrankten Partie, nähert sich der Norm, je weiter man an der Peripherie der Eruption untersucht, um sich auf der unmittelbar benachbarten Hautpartie über die Norm zu erheben.

Noch ausgesprochener ist nach Reiß die Verringerung der Perspiration über Flächen von chronischem Ekzem, Lichen ruber, von Psoriasisplaques und ganz gleich Null über ichthyotisch erkrankter Haut. Zu ähnlichem Ergebnis kommt auch Barral bei trockenem Ekzem. Ebenfalls eine Verringerung der Perspiratio insensibilis um 40—60 % erschließt mit freilich indirekter Methode O. Leichtenstern (31) bei Myxödem, doch ist hier auch die Gesamtherabsetzung des Stoffwechsels zu bedenken.

Gesteigert fand Reiß die Perspiration nur beim angioneurotischen Oedem (akutem zirkumskripten Oedem Quincke's), was mit Angaben von E. Peiper (31) und von Janssen (32) über die Abdunstungsgröße ödematöser Hautflächen gut harmoniert.

Die mit der besten Methodik durchgeführte Untersuchung bezieht sich leider nur auf einen einzigen Fall von Ichthyosis. Wir ver-

danken sie Schwenkenbecher (33), dessen Kranke bis zum Kopf in einem hermetisch abgeschlossenen, gleichmäßig temperierten und ventilierten Raume sich befand, dessen Ventilationsluft hygrometrisch auf ihren Wassergehalt geprüft wurde. Bei der Kranken, einem 9jährigen Kinde von 29 kg Gewicht und 11600 qcm Oberfläche mit schwerer Ichthyosis congenita, betrug die Wasserabgabe der Haut 0,5 g pro Stunde und kg (bei einer Temperatur von 25—26° und 62—65 relativer Feuchtigkeit im Kasten), eine Zahl, die nach Kontrolluntersuchung am Gesunden jedenfalls nicht unter, eher über der Norm stand. Das widerspricht den Angaben von Reiß. Denn bei einer Erkrankung, die eine so flächenhafte Ausdehnung wie die Ichthyosis besitzt, dürfte die Annahme einer Ueberkompensation durch vermehrte Abdunstung gesund gebliebener Haut, welche allenfalls die Reiß'schen Resultate plausibel machen könnte, unwahrscheinlich sein.

3. Einwirkung behinderter Hautperspiration auf die Temperaturregulation.

Wie schon erwähnt, befanden sich Senator's Versuchspersonen, deren Hautporen verschlossen waren, bei Bettruhe wohl. Daß aber auch unter Umständen schwere Störungen der Temperaturregulierung eintreten können, hat zuerst B. Tendlau (6) in einem äußerst lehrreichen Falle gezeigt, auf den seiner prinzipiellen Bedeutung halber hier etwas näher eingegangen sein soll.

Es handelte sich um einen Mann mit angeborener Hautatrophie, bei welchem histologisch ein völliges Fehlen der Schweißdrüsen nachgewiesen wurde. Dem Kranken verursachte sein Unvermögen zu schwitzen im Sommer die mannigfachsten Qualen, die ihn zu den groteskesten Auskunftsmitteln greifen ließen, z. B. zog er sich, wenn es heiß wurde, ein völlig nasses Hemd an, das er nach dem Austrocknen immer wieder unter der Pumpe befeuchtete, aß im Sommer nur kalte Speisen etc. Die Körpertemperatur des Kranken nahm beim Aufenthalt in der Junisonne in 10—15 Minuten um ca. 1° C. zu und erreichte die Grade bedeutenden Fiebers. Nach einstündigem Umhergehen in der Sonne stieg z. B. die Körperwärme von der Norm auf 40,8° C. an; dabei die subjektiven Symptome des Fiebers. Pulsfrequenz zwischen 90 und 110, Atmung 82. Der respiratorische Stoffwechsel zeigte die Merkmale gesteigerter Lungenventilation, war sonst normal. In allmählich abgekühlten Bädern sank dagegen die Körpertemperatur kaum. Das muß man gegenüber der Tatsache, daß bei gefirnißten Kaninchen so leicht ein Absinken der Eigenwärme stattfindet, zunächst auf die verhältnismäßg viel kleinere Oberfläche des menschlichen Körpers, jedenfalls aber auch auf vollkommenere Kompensation des äußeren Wärmeverlustes beim Menschen zurückführen.

Im Prinzip ähnliche, wenn auch weit geringgradigere Störungen beschreiben P. Linser u. J. Schmidt (34) an Ichthyotikern. Dieselben sollen im auf 40° erhitzten Zimmer sowie im Heißluftapparat ihre Eigentempe-

ratur weit schneller und höher steigern als normale Kontrollpersonen. In Anbetracht der von Schwenkenbecher bei Ichthyosis congenita gefundenen normalen resp. leicht übernormalen Perspirationswerte bedarf die Frage noch der Klärung.

III. Der Eiweissumsatz.

1. Stickstoffbilanz im allgemeinen.

a) Bei Hauterkrankungen.

Die klinische Analogie macht es wahrscheinlich, daß bei manchen Hautkrankheiten Protoplasmagifte gebildet werden, die einen toxischen Eiweißzerfall auslösen. Es dürfte das bei Hautkrankheiten der Fall sein, die wie Pemphigus, Pityriasis rubra u. a. unter schwerer Beteiligung des Allgemeinbefindens verlaufen. Tatsächliche Angaben über die Stickstoffbilanz bei Hautkrankheiten existieren aber nur in sehr geringer Anzahl.

R. Stüve (35) fand bei einem Fall von Pemphigus vegetans unter einer Kost von 20 g N pro Tag und 45 Kalorien pro Körperkilo einen Stickstoffansatz von nur 1 g pro Tag, d. h. einen viel geringeren Ansatz, als man bei normaler Einstellung des Stoffwechsels hätte erwarten sollen.

Freilich bringt der Abfluss des Wundsekrets von der Haut eine unbekannte Größe in die von Stüve aufgestellte Bilanz mit herein.

Für den Lichen ruber planus liegen allen Ansprüchen an die Methodik entsprechende Untersuchungen von F. Radaeli (36) vor. Derselbe fand einmal Steigerung des Eiweißzerfalls, wenn auch nur in geringfügigem Maße. In 3 anderen Fällen wurde jede Alteration des Eiweißumsatzes vermißt.

Bei schweren Verbrennungen soll nach E. Spiegler (104) ein starker Eiweißzerfall statthaben, doch gründet sich diese Meinung nicht auf das Studium einer genauen Bilanz.

Untersuchungen endlich von Desgrez u. Ayrignac (79) bewegen sich, indem sie den Stickstoffumsatz der Dermatosen auf die Einheit lebenden Protoplasmas zu berechnen suchen, auf so vager Grundlage, daß sie hier nur registriert werden können.

Damit ist aber auch die Zahl der Arbeiten auf diesem Gebiete erschöpft.

b) Bei Syphilis.

Vielfältigere Bearbeitung als bei den Dermatosen hat der Stoffwechsel bei Syphilis gefunden. Angaben liegen vor von Gruber, A. Stefanoff, Vagda, Rambach, Poel, J. Soual, J. Patoir, E. Gaucher und O. Crouzon, S. S. Jakovleff, F. Radaeli, A. Cederkreutz (37).

Nur die Untersuchungen der drei letztgenannten Forscher sind unter genauer Kontrolle der Nahrungszufuhr und allen anderen Kautelen der Stoffwechselbestimmung angestellt, sodaß sie hier allein in Betracht kommen. Es geht aus ihnen völlig übereinstimmend hervor, daß in der Eruptionsperiode der sekundären Syphilis die Eiweißzersetzung, auch ohne

daß Fieber besteht, eine gesteigerte ist. Unter der Quecksilberkur kehren die normalen Verhältnisse der Stoffzersetzung zurück, ein nicht unwichtiges biologisches Zeichen, daß durch den Merkur das syphilitische Gift paralysiert wird. Gesamtschwefelsäure und Phosphorsäureausscheidung laufen parallel der Stickstoffausscheidung.

2. N-Abgabe durch die Haut und Einfluß auf die Bilanz.

Hier ist noch eines Punktes zu gedenken. Bei den gewöhnlichen Stoffwechselversuchen setzen wir voraus, daß wir die Bilanz der N-Substanzen richtig aufstellen können, wenn wir den N der Nahrung einerseits und den N des Urins und Kotes andererseits genau kennen. Die Mauserung der normalen Haut liefert täglich nur 1—2 dcg N, im Schweiß geht nur unter außergewöhnlichen Verhältnissen mehr als 2—3 dcg täglich verloren.

Wie stellt sich nun dieser Verlust durch die Haut bei schuppenden oder ulzerösen Erkrankungen der Haut? Auch hier sind die Angaben spärlich.

Quinquaud (38), der zuerst diese Frage angeregt, fand bei Dermatitis exfoliativa, namentlich bei Psoriasis, einen Stickstoffverlust bis zu 4,24 g pro Tag, einen Wert von überraschender Höhe. Bei der Pityriasis rubra ermittelte W. Burgsdorf (39) 0,817 g pro die. Wir selbst fanden in einem Fall von Psoriasis, der stark zum Ekzema seborrhoicum Unna hinüber neigte, eine Abstoßung von 18,823 g Lebendgewicht-Schuppen in 19 Stunden, d. i. 23,78 g in 24 Stunden mit 3,12 g Stickstoff. Freilich war der Fall klinisch ein ungewöhnlich hochgradiger.

Ueber die Eiweißmengen, die von Wundflächen der Haut sezerniert werden, liegen Mitteilungen nicht vor. Wir haben in einem äußerst schweren Fall von Pemphigus vegetans, der im permanenten Bade lag, versucht, uns durch eine Stickstoffbestimmung des Badewassers einen ungefähren Anhaltspunkt zu verschaffen. Wir fanden auf diese Weise, daß innerhalb 12 Stunden 5 g Stickstoff in das Badewasser hineinsezerniert wurden, teilen aber diese Bestimmung, die nur ungefähr orientieren sollte, ausdrücklich nur unter Vorbehalt mit, weil durch die Berechnung auf über 1000 Liter Badewassers sich die kleinsten Fehler der Analyse ungeheuer summieren, und wir bis jetzt leider nur über diese eine Bestimmung verfügen.

IV. Haut und Verdauungskanal.

A. Einwirkung der Hautkrankheiten auf den Verdauungskanal.

1. Allgemein depressive Wirkung.

Einwirkungen der Hautkrankheiten auf den Verdauungsapparat sind wenige bekannt. Allerdings soweit die Erkrankung mit Schädigung des Allgemeinbefindens einhergeht, machen sich unabhängig von der Natur der Dermatosen Störungen des Magendarmkanals geltend, die allgemein

depressiver Natur sind, Verringerung der Speichelsekretion, der Magensalzsäure, Verlust des Appetits, Verlangsamung der Magenentleerung, Trägheit der Peristaltik und auch Neigung zu Durchfällen etc., ohne daß etwas für die Hautkrankheiten Charakteristisches zu nennen wäre. Die Resorption der Nahrung, Stickstoff- und Fettgehalt des Kots hat man, wo darauf geprüft wurde, normal gefunden [F. Radaeli u. a. (36)].

2. Speichel.

Von Interesse ist die Abschwächung der Rhodanreaktion im Speichel, wie sie im Verlaufe der Lues eintreten kann. An der Tatsache, daß viele Luetiker im Gegensatz zu den meisten Gesunden gar keine oder fehlende Rhodanreaktion im Speichel haben [J.A. Grober, C. Meuse, M. Joseph (40)], ist nicht zu zweifeln. Indessen bezichtigt nur Joseph ausschließlich die Syphilis als Ursache des Defekts. In seinen Tabellen erscheint uns aber die Einwirkung der Merkurialkur und der durch sie gesteigerten Salivation zu wenig gewürdigt, eine Einwirkung, auf deren Bedeutung von C. Meuse und von A. Mayer (41) ausdrücklich aufmerksam gemacht wird. Vielleicht spielt auch die Bildung von unlöslichem Rhodanquecksilber eine Rolle. Wir selbst haben bei Syphilitischen, wenigstens sofern sie früher einmal mit Quecksilber behandelt waren, auch außerhalb jeder Merkurialkur die Rhodanreaktion des Speichels oft fehlend oder auffallend schwach getroffen und möchten uns daher der Meinung Mayer's anschließen, daß die größere Salivation das häufige Fehlen der Rhodanreaktion bei Syphilitikern doch nicht völlig erklärt.

B. Einwirkung von Verdauungsstörungen auf die Haut.

Viel zahlreicher und bedeutungsvoller sind die Angaben über die Beeinflußung der Haut vom Verdauungskanal aus. Wir treten da in ein Gebiet, das an Unklarheiten reich ist, und wo eigentlich noch alles von der kritischen Besonnenheit künftiger Forschung zu erwarten ist. Klar durchsichtig ist eigentlich nur eins: Die bei Gallenstauung eintretende Gelbfärbung der äußeren Haut, welche auf der Ablagerung gelösten Bilirubins in den Geweben beruht, und allenfalls auch das dabei einsetzende Hautjucken.

Man hat im Prinzip zwei verschiedene Formen von enterogenen Dermatosen zu unterscheiden: Dermatosen ex intestino laeso und Dermatosen ex ingestis. Beide Gruppen können aber nicht scharf von einander getrennt werden, da nicht nur die Natur des Ingestums in Frage kommt, sondern auch die abnorme Verarbeitung, die ein erkranktes Organ ihm zu teil werden läßt.

1. Hauterkrankungen ex intestino laeso.

a) Verdauungsstörungen im allgemeinen.

Die Versuche, Verdauungsstörungen im weitesten Sinne und deren Folgen für verschiedene Hautaffektionen verantwortlich zu machen, gehen auf Ch. Bouchard (42) zurück, der in der Magenerweiterung eine Haupt-

quelle chronischer Autointoxikation sieht. Nach ihm hat Barthelemy (43) die Dilatatio ventriculi als die Entstehungsursache der Akne beschuldigt. Für ihn ist jeder Aknekranker ein Magenkranker. Die Diagnose der Dilatatio ventriculi gründet er aber allein auf das Sukkussionsgeräusch, was ihre klinische Mangelhaftigkeit beweist, ganz abgesehen von den übrigen wohlbegründeten Einwänden, die A. Blaschko (44) gegen jene Angaben erhebt. Nach Comby (45) ist die Magenerweiterung die Ursache des Strophulus infantum, nach Funk und Grundzach (46) zusammenwirkend mit der Rachitis. Mitour (47) macht Magenerkrankungen für das Auftreten der Akne verantwortlich. In allgemeiner Weise betonen A. Blaschko und R. Millon (48) die Bedeutung von Verdauungsstörungen für die Entstehung von Strophulus und Prurigo — eine Auffassung, die klinisch auch von der Mehrzahl deutscher Forscher [O. Lassar (49) u. a.] geteilt wird. Verdauungsstörungen, meist Schmerzen, Erbrechen und Durchfälle sind ferner häufig beschrieben in der Literatur des akuten zirkumskripten Oedems [Quincke u. a., cfr. W. Weintraud (50)]. Endlich hat A. Albu (51) für das Auftreten der später näher zu besprechenden Urticaria ex ingestis mehr den durch die jeweiligen Speisen verursachten Magendarmkatarrh als die Ingesta selbst als Ursache in Anspruch genommen.

b) Darmfäulnis.

Das Zustandekommen der Hauterkrankung bei vorhandener Magendarmerkrankung sollten nach Meinung der meisten Forscher abnorme Gärungen oder Fäulnisprozesse im Verdauungskanal vermitteln, aber trotz aller Bemühungen hat man keinerlei bestimmte Körper, die etwa auch im Experimente Dermatitiden auslösten, fassen können. Mangels bestimmter Anhaltspunkte hat man sich einmal des Maßstabes bedient, den man für die intestinalen Fäulnisprozesse in der Bestimmung des Jndoxyls und der Aetherschwefelsäure zu haben glaubt, anderseits, rein klinisch schließend, die Wirkung einer darmreinigenden und „desinfizierenden“ Therapie angeführt.

α) Aromatische Körper.

Die erste und seitdem viel zitierte Arbeit auf diesem Gebiete ist die G. Singer's (52). Derselbe stellte bei Urticaria, Erythema scarlatiniforme toxicum, Acne vulgaris, Prurigo senilis, erhebliche Steigerung des Harnindoxyls und der Aetherschwefelsäure fest, desgleichen eine Steigerung der aromatischen Oxysäuren und des Phenols. Seine Zahlenangaben sind aber recht spärlich; über Kost, sowie Stuhlentleerung der Kranken sind Mitteilungen nicht gemacht. Dabei sind nicht einmal alle von ihm namhaft gemachten Zahlenwerte besonders hoch. Wir können daher seiner Arbeit keine große Beweiskraft zuerkennen. Eine im Anschluß an Singer's Beobachtungen veröffentlichte Mitteilung von E. Freund (53) berichtet bei denselben Krankheitszuständen über „ganz exzessive Mengen von Indol und Skatol bzw. Indoxyl und Skatoxyl“, sowie von Phenolen und Aetherschwefelsäuren, aber ohne Zahlenangaben, ferner über einen

reichlichen Gehalt des Harnes an Diaminen. Ueber die Menge derselben sowie die Methode der Bestimmung fehlen ebenfalls die Angaben.

In einer Nachprüfung der Angaben von Singer und von Freund konnte A. Heveroch (54) dieselben nicht bestätigen. Freilich ermöglicht seine Arbeit auch keinen sicheren Schluß, denn abgesehen davon, daß er nicht an Urtikaria und Akne, sondern nur an Ekzem, Impetigo und Dermatitis herpetiformis untersuchte, berücksichtigte er mehr das auch von Singer betonte Verhältnis der freien zur gebundenen Schwefelsäure, als die Hauptsache, nämlich die Gesamtausscheidung der Aetherschwefelsäure, über welche leider aus der Arbeit garnichts ersichtlich ist, da fast alle Werte nur auf 1000 ccm Urin ohne Angabe der Harnmenge berechnet sind.

Janowsky (55) konnte ebenfalls in 2 Fällen von Prurigo keine Vermehrung der Aetherschwefelsäure noch des Indoxyls im Harne konstatieren. F. Radaeli (36) fand in einem Falle von Lichen ruber Werte der Aetherschwefelsäure bis 0,6 bei übrigens geringem Indoxylgehalt, in mehreren anderen Fällen aber ganz normale Werte. E. Gaucher und Desmoulières (56) sahen bei Psoriasis und Ekzem die Aetherschwefelsäure gesteigert, doch erhellt aus ihren Zahlen, daß von irgend einer Regel dabei keine Rede sein kann.

Wir selbst verfügen über 2 Beobachtungen bei Akne und eine bei Furunkulosis (cfr. später unter Wirkung der Hefe). Nur bei dem einen Aknefalle konnte allenfalls eine leichte Vermehrung der gebundenen Schwefelsäure angenommen werden, die beiden anderen Fälle boten ganz normale Werte.

Wenn man die verschiedenen Angaben überschaut, so ist ein Umstand besonders hervorzuheben: es ist eine alte Erfahrung, daß die Menge der im Harn erscheinenden Fäulnisprodukte ausserordentlich stark durch Art und Menge der genossenen Eiweißkörper einerseits und Art und Menge der gleichzeitig aufgenommenen Kohlenhydrate anderseits beeinflußt wird. Wenn man also vergleichbare Werte erlangen will, so müßte man sich auf eine gewisse Standardkost einigen, die den Prüfungen zugrunde gelegt wird. Gleichzeitig müßten Angaben über Häufigkeit und Form der Stuhlentleerungen gemacht werden. Berücksichtigt man die widersprechenden Mitteilungen der Literatur und fügt dann noch hinzu, daß in zahlreichen und typischen Fällen von Darmkrankheiten, die mit exzessiver Steigerung der aromatischen Fäulnisprodukte einhergehen, Hautausschläge so gut wie immer vermißt werden, so wird man die Hoffnung stark herabmindern müssen, daß wir in den Aetherschwefelsäuren ein brauchbares Kriterium dafür finden werden, ob eine Dermatose auf intestinalen Funktionsstörungen beruhe oder nicht.

Wir müssen also sagen, daß am Maßstabe der Aetherschwefelsäure gemessen, eine Vermehrung der Darmfäulnis jedenfalls keine konstante Erscheinung bei denjenigen Dermatosen ist, die man vorzugsweise auf Störungen der Verdauungsvorgänge zurückführt. Möglich, daß nicht bloß

unser Maßstab ein zu grober ist, sondern auch, wie schon J. Jaddassohn (57) betont, daß bei Trägern der in Frage kommenden Dermatosen eine individuell verringerte Widerstandsfähigkeit gegen die normalen in die Zirkulation gelangenden Produkte der Darmfäulnis besteht, eine Idiosynkrasie, wie sie parallel zu stellen wäre mit der bei Arzneiexanthemen, bei Urtikaria.

β) Desinfizierende und gärungswidrige Therapie.

Neben dem umstrittenen Befund einer Steigerung der Aetherschwefelsäuren im Harn bildet ein Hauptargument für die maßgebende Mitwirkung enterogener Faktoren bei der Furunkulosis, der Akne, der Prurigo, dem Strophulus etc. der Erfolg einer gegen die Darmfäulnis gerichteten Therapie. Fast alle Forscher sind sich über die günstige Einwirkung einer laxierenden Behandlung mit Bitterwässern etc. einig, dieselbe ist noch in letzter Zeit in der Monographie O. Lassar's (49) betont worden. Singer berichtet Erfolge von der Darreichung von Menthol, E. Freund von großen Dosen des Ol. aether. Menthae piperitae, Mittel, die in der Absicht der Desinfektion des Darms gereicht wurden.

Besonderes Interesse hat aus theoretischen Gründen die zuerst von O. Lassar (58) und L. Brocq (59) in größerem Maßstabe angewandte Darreichung der Bierhefe bei Furunkulose und Akne.

Die von den genannten Forschern berichtete günstige Wirkung ist oft bestätigt worden [Literatur cfr. Hedrich (59), sowie E. Roos und O. Hinzberg (60)], doch haben sich auch absprechende Stimmen erhoben; jedenfalls tritt die Wirkung nur bei einem Teil der Fälle ein.

Roos und Hinzberg glauben in einem Fette, dem „Cerolin", die wirksame Substanz der Hefe isoliert zu haben und schrieben ihr günstigen Einfluß bei Furunkulosis und Akne zu.

Wir selbst haben uns bei zahlreichen Versuchen an Kranken von einer Wirksamkeit der Hefedarreichung noch nicht überzeugen können. Was die Art der Wirkung angeht, so vermutet man natürlich eine Beeinflussung der Darmfäulnis. H. Quincke (60) hat Herabgehen des Indoxylgehaltes unter Hefedarreichung beobachtet. Wir haben an 3 einschlägigen Fällen das Verhalten der Aetherschwefelsäuren bei Verfütterung von Bierhefe studiert.

Die folgenden Tabellen geben über die Versuche eine Uebersicht (von Prof. v. Noorden in seinem Referat auf dem Internationalen Dermatologenkongreß mitgeteilt):

Therese A., 23 Jahre, 54 kg.

Datum	Harnmenge	Spez. Gewicht	Aetherschwefelsäure	Gemischte Kost
29.	660	1028	0,1056	Stuhl fest, täglich einmal Urinverlust!
30.	660	1021	0,0829	
1.	600	1024	0,0816	
2.	1120	1030	0,1308	

Datum	Harnmenge	Spez. Gewicht	Aetherschwefelsäure	Gemischte Kost
3.	1570	1015	0,2221	Hefe 4 mal 1 Eßl.
4.	570	1026	0,0916	do.
5.	1040	1025	0,1800	do.
6.	580	1015	0,1171	do.
7.	350	1030	0,1524	do.
8.	560	—	0,2415	do.
9.	360	1035	0,1701	do.
10.	525	1027	0,1896	do.

Adolf H., 21 Jahre, 60 kg., Acne vulgaris.

Datum	Harnmenge	Spez. Gewicht	Aetherschwefelsäure	Gemischte Kost
1.	2180	1016	0,1796	Stuhl einmal täglich,
2.	2700	1015	0,3225	regelmäßig.
3.	2925	1012	0,3098	
4.	2060	1021	0,1895	
5.	2500	1020	0,2781	Hefe 3 mal 1 Eßl.
6.	3700	1011	0,3049	
7.	3750	1012	0,3141	
8.	—	—	—	
9.	3825	1008	0,3047	Hefe 5 mal 1 Eßl.
10.	3750	1010	0,3939	
11.	3250	—	0,2187	
12.	4075	—	0,3073	
13.	3100	—	0,3661	
14.	3275	—	0,3251	

Helene B., Alter 21 Jahre, 54 kg. Furunkulosis.

Datum	Harnmenge	Spez. Gewicht	Aetherschwefelsäure	Gemischte Kost
8.	1010	1025	0,1304	täglich 1 fester Stuhl.
9.	660	1021	0,1088	
10.	920	1025	0,1529	
11.	900	1022	0,1681	
12.	650	1025	0,1473	
13.	710	1026	—	Hefe 3 mal 1 Eßlöffel.
14.	—	—	—	
15.	—	—	—	
16.	—	—	—	
17.	—	—	—	
18.	660	1026	0,1414	

Datum	Harnmenge	Spez. Gewicht	Aetherschwefelsäure	
19.	645	1025	0,1240	Hefe 5 mal 1 Eßlöffel.
20.	820	1026	0,1881	
21.	850	1025	0,1739	
22.	800	—	0,1945	
23.	—	—	0,2149	

Es ist ersichtlich, daß in allen drei Fällen keine Beeinflussung in der Ausscheidung der Aetherschwefelsäure erfolgte. Dasselbe erhellt aus den etwas später veröffentlichten Angaben E. v. Koziczkowsky's (61).

c) Erkrankungen der Leber.

Auf den Ikterus und das Hautjucken bei Gallenstauung ist oben kurz hingewiesen worden. Näheres darüber s. Kapitel: Krankheiten der Leber.

Bei indurativer Leberzirrhose nimmt die Haut oft eine eigentümliche Dünne, Trockenheit und ein aschfarbenes Timbre an.

2. Dermatosen ex ingestis.

a) Akute alimentäre Dermatosen.

α) Diätetische Ursache und Form der Exantheme.

Die Annahme, daß die Einführung gewisser Speisen in den Verdauungskanal zu akuten Hautausschlägen führen kann, ist seit langem begründet durch die auch unter Laien so wohlbekannte Erfahrung, daß manche Menschen nach dem Genuß von Erdbeeren oder anderen Früchten, von Krebsen, Austern, Miesmuscheln usw. an Nesselsucht erkranken. Zu den genannten Schädlichkeiten hat die klinische Erfahrung noch einige seltener wirkende hinzugefügt, manche Gewürze, Spargel und Kohlarten, Fische, Käse, selbst frische Eier [J. Jadassohn (57), B. Bendix (62)].

Die entstehenden Hautausschläge sind in der Regel Urtikaria und Erytheme, aber auch Eruptionen vesikulös-bullösen Charakters. Es besteht meist die größte Aehnlichkeit mit den Arzneiexanthemen.

G. Lewin (63) hat den Fall mitgeteilt, daß bei einem jungen Manne regelmäßig eine Purpura auftrat, wenn er Spargel aß. Ueber die Natur der bei Krebs-, Erdbeeren- usw. -Urtikaria wirksamen Stoffe haben wir nur Vermutungen, die experimentell keinerlei Stütze besitzen. Bemerkenswert, wenn auch schwer erklärlich ist die Beobachtung, daß eine nach Obstgenuß auftretende Urtikaria manchmal regelmäßig durch Alkalidarreichung zum Schwinden gebracht wird. Jedenfalls wissen wir, daß viele der genannten Speisen in völlig frischem unveränderten Zustande die Hauterkrankung auslösen können. Oft freilich mögen Toxine, wie sie sich namentlich in eiweißreichen Nahrungsmitteln unter bakterieller Einwirkung bilden, eine Rolle spielen, z. B. bei Krebsen, Fischen usw. Sicher ist, daß die beim Botulismus (van Ermengem'sche Fleischvergiftung) auftretenden Erytheme durch die Toxine des Bacillus botu-

linus hervorgerufen werden, sei es, daß sie schon außerhalb des Körpers gebildet waren und auch nach dem Kochen der Speisen persistierten, sei es, daß der Bazillus selbst sie im Darme des Menschen produziert.

β) Theoretische Erwägungen.

Das Zustandekommen der „alimentären Exantheme" denkt man sich meist so, daß bei besonders disponierten Individuen gewisse in das Blut aufgenommene Schädlichkeiten reizend auf die Gefäßnerven der Haut oder auch entzündungserregend auf die Haut wirken. Der Verdacht liegt aber nach Analogie der Serumexantheme sehr nahe, daß in manchen Fällen spezifische Eiweißsubstanzen bzw. deren reaktiv gebildete Antikörper die Causa nocens darstellen. Weitere Forschung wird nach spezifischen biologischen Eiweißreaktionen im Blute der idiosynkrasischen Personen zu suchen haben.

Die Frage, warum das Exanthem sich nicht generalisiert, ist strittig; hängt das mit der Verteilung der Noxe im Blute zusammen oder ist die Haut an verschiedenen Stellen verschieden widerstandsfähig? (Jaddassohn).

Aber auch nach einer anderen Richtung hin bereitet die anscheinend so klare Entstehung alimentärer Dermatosen der Beurteilung mehr Schwierigkeiten, als man denken sollte.

Denn nachgewiesenermaßen können die unter den geschilderten Bedingungen auftretenden Exantheme sehr schnell, selbst wenige Minuten nach dem Genuß der Substanzen, „nachdem sie eben die Geschmackspapillen berührt haben" (P. G. Unna), und ferner nach dem Genuß minimaler Mengen auftreten (Unna, Berliner u. a.). Wenn man berücksichtigt, daß eine Urtikaria nach Schreck zuverlässig beschrieben ist (Berliner, A. Jarisch u. a.), muß man doch sagen:

Die Meinung Unna's (64), daß es sich bei diesen Vorgängen vielfach um einen nervösen Konnex der Haut mit den sensibelen Apparaten des Magendarmkanals handele, und daß also das angioneurotische Exanthem gewissermaßen reflektorisch entsteht, hat für einen Teil der Fälle viel für sich, umsomehr als wir vielleicht bei vielen anderen Dermatosen, dem Herpes gestationis usw. (cf. übrigens Blut) auf ähnliche Annahmen angewiesen sind. Noch eine große Schwierigkeit ferner erklärt sich leichter bei der Annahme nervöser Einwirkungen, die Tatsache nämlich, daß eine nach ominösen Speisen eingetretene Urtikaria Wochen und Monate anhalten kann, obwohl wir, zumal nach Zuhilfenahme von Laxantien, die etwa aufgenommenen Toxine als längst ausgeschieden betrachten müßten [O. Lassar (49)]; endlich kann auch die Urtikaria factitia für das Miteingreifen eines Nerveneinflusses verwertet werden.

γ) Experimentelles.

Die Frage nach der resorptiven oder reflektorischen Entstehung der alimentären Dermatosen berührt sich eng mit der, ob die Effloreszenzen der Urtikaria und der Erytheme angioneurotischer oder entzündlicher Natur seien. Hier hat auch die experimentelle Untersuchung in einigen Arbeiten eingesetzt.

L. Philippson (65) und nach ihm L. Török und P. Hari (66) haben eine Reihe von Substanzen namhaft gemacht, die bei intrakutaner Injektion minimaler Mengen eine lokale Quaddelbildung hervorriefen. L. Philippson konnte sogar beim Hunde Urtikaria hervorrufen durch Injektion von Pepton, Morphin, Atropin in eine periphere Arterie. Endlich wiesen L. Török und B. Vas (67) nach, daß die Oedemflüssigkeit der Urticaria vesiculosa eiweißreicher ist (ca. 6 % Albumen) als z. B. Anasarkaflüssigkeit und insofern den entzündlichen Exsudaten näher steht als den Transsudaten. All diese Versuche wurden von den Anhängern einer entzündlichen Natur der Urtikaria in dem Sinne verwertet, daß eine direkte Schädigung der Hautgefäße bezw. der Kutis durch die im Gefäßsystem zirkulierende Schädlichkeit hervorgerufen wird. Der Vollständigkeit halber seien hier auch noch Versuche von B. Frisko (68) erwähnt, wenn dieselben auch etwas roh erscheinen und keinerlei charakteristische Dermatosen hervorriefen. Derselbe löste sowohl vom Darmkanal wie vom subkutanen Gewebe her durch Einführung gelöster Bakterientoxine sowie keimfrei filtrierter Aufgüsse verdorbener Nahrungsmittel (Mais, Fleisch) Haarausfall, Abschuppung und Blasenbildung auf der Haut aus.

b) Chronische alimentäre Dermatosen.

Von den chronischen Dermatosen, die wir auf die Resorption bestimmter Schädlichkeiten vom Darm aus zurückführen, sind am besten gekannt die an den belichteten Körperteilen entstehenden Erytheme bei Pellagra, die Hautnekrosen beim chronischen Ergotismus und die Hautblutungen beim Skorbut. Die Pellagra ist mit größter Sicherheit auf den Genuß von verdorbenem Mais zurückzuführen. In dem letzteren sind von verschiedenen Forschern [Lombroso (69) u. A.] stark giftige Substanzen festgestellt. Die Wirkung der Substanzen auf Versuchstiere kann, wie V. Babès und E. Manicatide (70) fanden, aufgehoben werden, wenn sie mit Blutserum geheilter oder rekonvaleszenter Pellagröser gemischt werden (cf. Blut).

Bei der durch den Genuß mutterkornhaltigen Brotes veranlaßten chronischen Ergotinvergiftung treten Blasenbildungen und Hautnekrosen an den distalen Enden der Extremitäten auf, die aber wahrscheinlich von der Erkrankung des Zentralnervensystems herrühren. Die Ursache des Skorbuts kennen wir noch gar nicht, es ist nur wahrscheinlich, daß eine in bestimmter Beziehung unzulängliche Ernährung zu der Depravation des Blutes führt, die der Krankheit zu Grunde liegen dürfte.

Harmloser als die genannten Hauterkrankungen ist die chronische, mit Teleangiektasien und Seborrhoe verknüpfte Hyperämie, die in ihrem höheren Stadium zu Acne rosacea und Rhinophyma führt, und die wir nach allen klinischen Erfahrungen dem Mißbrauch von Alkohol oder auch von Thee und Kaffee [L. Brocq (71), O. Lassar (49)] zuschreiben müssen. Entgegen der Meinung A. Jarisch's (72), daß die genannten Schädlichkeiten erst auf dem Umwege über chronische Darmkatarrhe usw. einwirkten, dürfte es sich wohl um eine direktere Wirkung handeln.

Im Gegensatz zu den obigen, klinisch gut begründeten Tatsachen sei hier noch auf einige weniger feststehende Meinungen eingegangen.

Dem Käse schreiben von altersher auch namhafte Forscher wie Veiel (73), eine Akne erzeugende und steigernde Wirkung zu, offenbar z. T. in der theoretischen Meinung, daß die in ihm enthaltenen Fettsäuren auf der Haut ausgeschieden, dort entzündlich wirkten. A. Neisser (74) (und ebensowenig wir) konnte sich von der Einwirkung der Käsefütterung auf vorhandene Akneeruption nicht überzeugen. Eine chemische Kontrolle der Identität etwa eines leicht zu identifizierenden Fettes mit den Bestandteilen des Hauttalges bei der Acne wäre wünschenswert und erscheint in der Methodik der kürzlich von P. Linser (cf. chemische Veränderungen der Haut) mitgeteilten Versuche wohl durchführbar.

Die Furunkulosis hat O. Lassar (49), ausgehend von ihrer Häufigkeit bei Diabetikern, auf eine selbst ohne Glykosurie vorhandene Steigerung des Blutzuckers zurückgeführt und sie klinisch von einer übergroßen Zufuhr von Süßstoffen und Kohlenhydraten abgeleitet. Entsprechend will er von einer Beschränkung bezw. Entziehung der Kohlenhydrate günstige therapeutische Resultate gesehen haben. Uns erscheint die Lassar'sche Ansicht wohl diskutabel, zumal wir das Auftreten von Furunkulose mehrfach lange Jahre dem Diabetes vorausgehen sahen. Doch erscheint ihre experimentelle Begründung wünschenswert durch das Studium alimentärer Glykosurie und Blutzuckerbestimmungen an Furunkulosekranken. Auf der v. Noorden'schen Abteilung fand E. Liefmann (76) in 2 Fällen: Blutzucker morgens nüchtern 0,071 und 0,09, also normale Werte.

Hervorzuheben ist übrigens andererseits, daß manche [Günzbourg (75) u. A.] umgekehrt von der günstigen Wirkung einer vegetarischen kohlenhydratreichen Diät bei Furunkulose berichten.

V. Einfluss der Hautkrankheiten auf den Harn.

A. Ausscheidung organischer Harnbestandteile.

Ueber die Beschaffenheit des Harnes bei Hautkrankheiten liegen insbesondere von französischer Seite eine große Menge von Angaben vor. Nur verhältnismäßig wenige derselben sind aber verwertbar, weil meist die Angabe der Kost, ferner auch die Angabe der Untersuchungsmethodik unterlassen ist.

1. Ueber Gesamtstickstoff cf. Eiweißzersetzung.

2. Ueber Wasserausscheidung cf. Einwirkung von Dermatosen auf die Hautperspiration S. 250.

3. Azidität des Harnes.

Nach A. Borri (77), der den Harn nach der Joulie'schen Methode (Urologie pratique et thérapeutique nouvelle, Paris, Octave Doin 1900) mit Calciumsaccharat behandelte und dann mit H_2SO_4 titrierte, soll die Azidität des Harns bei chronischem Ekzem, Prurigo, Psoriasis herabgesetzt sein.

Darreichung von Phosphorsäure soll zugleich mit der Behebung der Subazidität den klinischen Verlauf des Leidens günstig beeinflussen. Bestätigungen dieser Mitteilung liegen nicht vor.

4. Harnstoff.

Aus den Arbeiten von E. Leredde, F. Radaeli (36) u. A. zeigt sich, daß der Prozentsatz des an Harnstoff gebundenen Stickstoffs sehr häufig bei den Hautkrankheiten keine Abweichung gegenüber der Norm erfährt, doch sind Verschiebungen nach oben wie nach unten ebenfalls vielfältig berichtet; so lauten in den Untersuchungen von Radaeli bei Lichen ruber einige Werte auffällig hoch, z. B. bis zu 90—93 % Harnstoff-Stickstoff.

Dabei fand Radaeli, daß unter der Arsenbehandlung zu der Zeit, wo sich schon die Rückbildung des Leidens anbahnt, der Quotient Harnstoff-N: Gesamt-N auffällig sinkt, bis 70 und selbst 66 herab. Ein ähnliches Verhalten beobachtete derselbe Autor unter gleichen Umständen auch bei der Psoriasis — ein Faktum, das mehr pharmakologisch-toxikologisches Interesse hat.

Bei manchen Angaben über ein Kleinerwerden des Quotienten mag Fieber mitgespielt haben, so vielleicht bei einer Mitteilung L. Wickham's (78) über Dermatitis herpetiformis, bei welcher er einmal 78,2, einmal 78 als Verhältniszahl bestimmte. Aber es werden auch ähnliche Angaben gemacht, ohne daß Fieber in Betracht kommt und bei normalen Ammoniakwerten, so von E. Gaucher und Desmoulières (56) bei Psoriasis und Ekzem, ähnlich auch von A. Desgrez und J. Ayrignac (79) bei denselben Krankheiten.

In zwei Fällen von tertiärer Lues hat R. v. Jaksch (80) eine Herabsetzung des Harnstoff-N und eine Steigerung des Amidosäuren-N gefunden, doch bedarf die Angabe noch der Nachprüfung, indem v. Jaksch selbst die Versuchsmethodik nicht für ganz einwandsfrei hielt.

5. Ammoniak.

F. Radaeli (36) fand beim Lichen ruber planus eher tiefliegende Werte, P. Linser und J. Schmidt (34) normale Zahlen bei Akne und Ichthyosis. Gaucher und Desmoulières (56) ermittelten bei Ekzem und Psoriasis normale Werte.

6. Harnsäure.

Radaeli stellte bei Lichen ruber normale Werte fest, ebenso Gaucher und Desmoulières bei Ekzem und Psoriasis, sowie Desgrez und Ayrignac (79) bei Kahlköpfigkeit, Mycosis fungoides, Erythema scarlatiniforme, Psoriasis, Ekzem.

Wenn trotzdem die beiden letzteren Autoren auf Grund ihrer Untersuchungen eine gesteigerte Harnsäureausfuhr infolge gesteigerten Kernzerfalls bei vielen Dermatosen annehmen, so tun sie das weniger auf Grund der nur vereinzelt hohen Harnsäurewerte, die sie fanden, als mit Rück-

sicht auf den Quotienten $\frac{\bar{U}}{\overset{+}{U}}$, der sich ihnen in vielen Fällen erhöht zeigte. Wie unsicher der Schluß ist, liegt auf der Hand.

Alloxurbasen wurden von P. Linser und J. Schmidt (34) bei Akne normal gefunden. Werte, die in der Arbeit von Gaucher und Desmoulières enthalten sind, bieten ebenfalls nichts Abweichendes.

7. **Albuminurie,** cf. Hautkrankheiten und Nieren.

8. Albumosen

sollen nach M. Wilms (1) regelmäßig bei schweren Verbrennungen im Harn sich finden und zwar bereits sehr früh nach dem Insulte.

9. Hämoglobin, Hämatoporphyrin.

Hämoglobinurie ist mehrfach beschrieben bei akutem zirkumskripten Oedem. Derartige Fälle sind berichtet von M. Joseph, Roques, Wende (81). Es kann bei dem Entstehen sowohl der Hautaffektion wie der Hämoglobinurie Abkühlung der äußeren Haut eine Rolle spielen.

In einem großen Teil der Fälle von paroxysmaler Hämoglobinurie ist Syphilis in der Anamnese vorhanden. Auch hier führt in der Regel äußere Abkühlung der Haut zur Auslösung des Anfalls.

Wir müssen zur Erklärung des Auftretens von Hämoglobinurie bei Kranken mit zirkumskriptem Oedem eine besondere Empfindlichkeit der roten Blutzellen annehmen, derart, daß besonders leicht, z. B. schon bei äußerer Abkühlung, ein Zerfall und Auflösung der Erythrocyten eintritt. Sehr viel leichter erklärlich ist natürlich die oft beobachtete Hämoglobinurie resp. nach F. Hoppe-Seyler (82) Methämoglobinurie bei Hautverbrennungen, indem die Blutkörperchen, wie schon Max Schultze (83) am mikroskopischen Präparat gezeigt hat, unter der direkten Einwirkung der Hitze sich auflösen.

Die Meinung L. v. Lesser's (84) freilich, daß nach jeder ausgedehnteren Hautverbrennung im Harne Hämoglobin auftrete, konnte von Dohrn (85) nicht bestätigt werden, wie auch schon früher L. Lichtheim (86) u. a. in der Hämoglobinurie nur ein bedeutsames, nicht aber ein regelmäßiges Symptom bei Hautverbrennungen gesehen haben.

Auch Hämatoporphyrinurie ist zusammen mit Hauterkrankungen beobachtet worden. Mac Call Anderson (87) beschreibt sie z. B. bei zwei Brüdern mit Hydroea aestivale.

10. Saccharum.

Mehrfach ist bei der Psoriasis alimentäre Glykosurie beschrieben worden. Fr. Nagelschmidt (88) fand dieselbe unter 25 Kranken 8 mal (bei 32 %).

Im übrigen vergl. Kap. Diabetes und Hauterkrankungen S. 288.

Vermehrung der Fettsäuren wird bei den akuten Exanthemen berichtet. Frerichs fand bei den Pocken Baldriansäure. Doch handelt es sich dabei wohl um Eigentümlichkeiten des febrilen Prozesses als solchen.

11. Farbstoffe.

M. F. Surveyor (89) beschreibt einen Farbstoff, den er bei einem vesikulösen fieberhaften Exanthem des Gesichts im Harn angetroffen hat. Bei Zusatz von NaOH zum Harn entstand eine rosigviolette Färbung, die unter der Einwirkung von Reduktionsmitteln blässer, unter der von Oxydationsmitteln stärker wurde. Der Farbstoff war unlöslich im Wasser, Alkohol, Aether.

12. Toxine.

a) Bei Dermatosen und Lues.

Eine Kritik der Methode der namentlich von französischer Seite viel geübten Giftigkeitsbestimmung des Urins wird an anderer Stelle dieses Buches gegeben. Hier handelt es sich nur um Zusammenstellung der in der Literatur der Hautkrankheiten vorliegenden Mitteilungen.

Chatinière (89) fand den Urin Lepröser, die sich im tuberkulösen Stadium der Krankheit befanden, erheblich weniger giftig, als den gesunder Menschen. Zu demselben Resultat kam Calderone (90), der zugleich für das Serum der Kranken eine leichte Erhöhung der Toxizität in Anspruch nimmt. Im Gegensatz zu den genannten Autoren findet Fisichella (91) den Urin der Kranken mit Lepra tuberculosa giftiger, als normal.

Steigerung der Harntoxizität fanden ferner Carrière und Gilbert (92) in zwei Fällen Werlhof'scher Krankheit, Pini (93) beim Pemphigus vegetans, Oro und Mosca (94) bei Psoriasis, P. Colombini (95) bei Eczema papulosquamosum und Ichthyosis generalisata.

A. B. Griffith (96) hat beim Ekzem nach einer eigenen Methode ein Ptomain „Eczemin“ isoliert, das bei Kaninchen injiziert Fieber und Tod verursachte, ähnlich Tête und Vandame (97) bei Dermatitis herpetiformis.

Bei anderen Hautkrankheiten hat man Unverändertbleiben oder auch Herabsetzung der Harntoxizität beobachtet. B. Tendlau (5) fand in seinem Falle von Hautatrophie die Giftigkeit des Urins jedenfalls nicht erhöht. Colombini (95) behauptet, bei nässendem Ekzem (Eczema rubr. madidans) konstant eine Verringerung der Uringiftigkeit um mehr als die Hälfte gefunden zu haben, was er auf die gesteigerte Ausscheidung toxischer Substanzen durch die Haut zurückführt, und betrachtet die mangelhafte Ausfuhr der Toxine durch den Harn als die Ursache der Erkrankung.

Endlich will J. Soual (98) in wenig vertrauenerweckender Arbeit für die ersten zwei Jahre der Lues eine Herabsetzung der Harngiftigkeit gefunden haben.

Es ist ersichtlich, daß die vorliegenden Angaben zu einer einheitlichen Auffassung der Dermatosen vom Gesichtspunkte der Giftbildung aus wenig verwertbar sind. Die einen Forscher schließen aus dem Befund vermehrter Harngiftigkeit auf einen Mehrgehalt des Organismus an Toxin infolge von Mehrproduktion, die anderen folgern denselben Mehrgehalt aus einer verringerten Harngiftigkeit, indem sie eine Retention

von Giften annehmen. Wir dürfen auch nicht versäumen, auf die außerordentliche Unzulänglichkeit aller die Harngiftigkeit messenden Methoden hier hinzuweisen (conf. Bd. I, S. 818, 1051).

b) Bei Verbrennungen.

Eine Sonderstellung nehmen allenfalls die Angaben über den Befund von Toxinen im Harn nach Hautverbrennungen ein, da sie niemals über Verringerung, sondern einheitlich nur über Vermehrung der Harngiftigkeit berichten.

Nachdem schon Catiano (99) und dann S. Lustgarten (100) die Theorie aufgestellt, daß der Verbrennungstod auf der Resorption von Toxinen beruhe, die er sich im wesentlichen aus bakteriellen Zersetzungen an der verbrannten Hautoberfläche erklärte, fand J. Kijanitzin (101) mit der Brieger'schen Methode im Harn Verbrannter und auch im Blute ein dem Brieger'schen Peptotoxin ähnliches „Ptomain", das bei Tieren sehr giftig wirkte. Zu fast gleichem Resultat kamen Ajello und Parascondolo (102). W. Reiß (103) bezichtigt „empyreumatische" Substanzen, insbesondere Pyridin, das er in mehreren Fällen anscheinend bestimmt im Harne nachgewiesen hat. E. Spiegler (104), der ebenso wie M. Wilms (29) aus theoretischen Gründen das Pyridin nicht für die Hauptursache des Verbrennungstodes hält, konnte es in 9 von 12 Fällen ebenfalls im Harne nachweisen. Außerdem macht er noch andere, aber nur sehr allgemein charakterisierte Substanzen im Harne Verbrannter namhaft [E. Spiegler und S. Fränkel (105)]. Ob die supponierten Toxine sich bei der Verbrennung des Hautgewebes oder bei der des darin enthaltenen Blutes direkt bilden, oder ob erst unter reaktiver Mitbeteiligung des Organismus, steht ebenfalls noch nicht fest. Spiegler konnte durch einen Extrakt von menschlicher Rückenhaut, die postmortal verbrüht war, toxische Wirkungen nicht auslösen, im Gegensatz dazu stehen Mitteilungen von Weidenfeld (106), der nach Implantation verbrühter Haut in die Bauchhöhle von Meerschweinchen Erkrankung und Tod beobachtete. E. Scholz (107) fand, daß bei Kaninchen Verbrühung der Ohren nicht tödlich wirkte, wenn vorher das Ohr blutleer gemacht war, und läßt daher die Toxine aus dem erhitzten Blute selbst hervorgehen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß mehr und mehr die Forscher dazu neigen, den bei Hautverbrennung entstehenden toxischen Körpern eine wichtige, vielleicht sogar maßgebende Rolle in der Pathologie der Verbrennung zuzuerkennen, daß man aber noch keinen speziellen, scharf umschriebenen Körper beschuldigen kann.

B. Ausscheidung von Mineralstoffen.

Es liegen namentlich in der französischen Literatur der Hautkrankheiten eine Unmenge von Bestimmungen der Mineralstoffe des Harns vor, aber es ist zweifellos, daß man die meisten als wertlos ansehen muß, da sie nicht auf exakten Salzbilanzen fußen. Die aus ihnen gezogenen Schlüsse sind aber zum Teil sehr auffallend. So findet J. Soual

(108), daß im Harne Syphilitischer durchgängig eine starke Zunahme der Chloride vorhanden sei, derart, daß das Verhältnis des NaCl zum Harnstoff, gewöhnlich = 1 : 2, oft ansteigt auf 1 : 0,7. Bedeutung ist diesen Angaben kaum beizumessen. Besser fundiert erscheinen, wenigstens insofern die Chloreinfuhr immerhin annähernd bestimmt wurde, Untersuchungen von S. Grosz (109) bei verschiedenen Hauterkrankungen, insbesondere Prurigo. Grosz fand sehr bedeutende Mehrausscheidung und ist offenbar der Meinung, daß Perioden von Chlorretention bei Hautkranken von Perioden der Mehrabgabe abgelöst werden — eine Auffassung, die in anbetracht der bekannten Beziehungen des Chlornatriums zum Wassergehalt der Gewebe recht annehmbar erscheint. Auffällig ist aber, daß Grosz in seinen Untersuchungen immer nur gewaltige Mehrausscheidung und gar keine Perioden der Chlorretention antraf. So erscheint die Frage keineswegs klargestellt und fordert zu Nachuntersuchungen auf. L. Jacquet u. L. Portes (110) wollen im Harne Kahlköpfiger eine Mehrausfuhr von Mineralbestandteilen im Verhältnis zu den organischen Stoffen, insbesondere eine Zunahme der Chloride, dagegen eine Abnahme der Phosphate und Sulphate beobachtet haben. Sie bringen die Vermehrung der Chloride im Harn in Verbindung mit einer (freilich nur durch eine einzige Analyse festgestellten) Verminderung des Chlors und des Natriums im Blute.

Auch diese Angaben sind jedenfalls sehr „cum grano salis“ aufzufassen. Plausibler erschienen Beobachtungen von Campana u. Condelli (113), welche bei „Neurodermapathien“ eine Vermehrung der alkalischen Erden im Harne fanden, Beobachtungen, die gut zu den Feststellungen Soetbeer's (112) bei der Phosphaturie passen.

VI. Hautkrankheiten und Blut.

A. Einfluß der Dermatosen auf die Blutbeschaffenheit.

Die Beschaffenheit des Blutes findet in der dermatologischen Literatur ausgiebigste Berücksichtigung. Doch ist bis jetzt nur in Bezug auf wenige Einzelheiten genau abgegrenzt worden, was von den Veränderungen des Blutes unmittelbare Folge der Hautkrankheit ist, und was als zufällige Komplikation zu betrachten ist, oder sich auch als sekundäre Wirkung aus Aenderungen der allgemeinen Ernährung ergibt. Daß letztere durch Hautkrankheiten schwer leiden kann, ist bekannt und schon erwähnt; daß dann als Teilerscheinung auch das Blut in Mitleidenschaft gezogen wird, ist selbstverständlich. Die Aenderungen bewegen sich im allgemeinen in der Richtung verringerter Blutdichte, Abnahme der Erythrozyten und des Hämoglobins, relative und manchmal auch eine geringe absolute Vermehrung der Leukozyten. Diese Veränderungen sind bei akuten und namentlich auch bei chronischen Krankheiten so außerordentlich häufig, daß sie mehr als ein Symptom des Krankseins überhaupt, denn als ein charakteristisches Zeichen irgend einer bestimmten Krankheit gedeutet werden müssen.

Daß diese Blutänderungen mehr von begleitenden Nebenumständen abhängen, und zumeist nicht als eine primäre Wirkung der Hautkrankheiten zu betrachten sind, geht deutlich aus der Literatur hervor; es gibt kaum eine Hautkrankheit, von der man nicht einen anämisierenden Einfluß beschrieben und behauptet hätte, aber fast auf der ganzen Linie stehen diesen Angaben andere gegenüber, in denen das Blut normal geblieben ist.

Andererseits tritt oft unter dem Einfluß der Schlaflosigkeit, der Appetitstörung bei Hautkrankheiten eine Blässe der Haut- und Schleimhäute auf, die wir durchaus nicht immer aus Alteration der Blutzusammensetzung erklären können, für die wir vielmehr eine mangelhafte Füllung des Gesamtblutgefäßsystems und eine Verringerung der Blutmenge annehmen müssen. Bekanntlich haben wir zur Bestimmung der Blutmenge keine klinische Methode, sodaß über sie Zahlenangaben nicht gemacht werden können.

Alle diese Tatsachen sind zu berücksichtigen, wenn wir nunmehr über die vorliegenden Blutbefunde eine Uebersicht zu geben suchen.

1. Blutkonzentration.

a) Hauterkrankungen.

Alterationen der Blutdichte sind bei vielen Hautkrankheiten a priori zu erwarten. Die nach H. Quincke (28), Bieling (29) u. A. bei vielen Hautkrankheiten vorhandene Steigerung der Perspiration, des weiteren die, sei es auf Sekretionsflächen, sei es in Pusteln hinein erfolgenden Flüssigkeitsabscheidungen aus dem Blute liessen von vornherein Veränderungen der Blut- und Serumkonzentration erwarten, und zwar nach den meisten Erfahrungen aus der Pathologie eine Eindickung, wenn freilich auch das Verhalten des Blutes bei chronischer Nephritis, die ja auch durch eine kontinuierliche Eiweißabscheidung aus dem Blute gekennzeichnet ist, eine Hydrämie möglich erscheinen ließ.

Ausgedehnte Untersuchungen von H. Schlesinger (113), mit der Hammerschlag'schen Methode ausgeführt, haben mehr im ersteren Sinne entschieden. Beim Pemphigus fand sich das spezifische Gewicht des Blutes meist normal bis zur oberen Grenze der Norm; während der Eruption der Blasen trat öfters eine erhebliche, aber bald rückgängig werdende Zunahme der Blutdichte ein. Dagegen änderte sich die Serumdichte während des Ausbruchs der Blasen sehr wenig oder garnicht, so daß offenbar eine Verringerung der Gesamtserummasse durch Fluxion in die Blasen hinein stattfindet (cf. auch spezifisches Gewicht der Blasenflüssigkeit).

Aehnlich fielen Beobachtungen bei nässenden Ekzemen aus; auch hier normale Blutdichte, mit zeitweiliger Eindickung, auch hier selbst bei langem Bestehen des Leidens und konsekutiver Anämie keine wesentliche Beeinflussung der Blutdichte nach unten hin, nur selten eine geringe Verarmung des Serums an Eiweiß.

Eine erhebliche Steigerung der Blutkonzentration findet sich, wie Baradue (114), dann H. v. Tappeiner (115) nachwiesen und H. Schlesinger sowie A. Hock (116) bestätigten, bei schweren Verbrennungen. Die Ziffern für die Blutdichte schwanken nach Schlesinger und Hock von 1065 bis 1073, doch tritt im Laufe des 2. Tages nach der Verbrennung öfters ein Absinken ein.

Wie diese Bluteindickung zustande kommt, ist noch etwas unklar, da Schlesinger die von Tappeiner als Ursache vermutete Transsudation plasmareicher Flüssigkeit in die Gewebe hinein nicht für alle Fälle gelten lassen will.

Das spezifische Gewicht der in die Blasen bei den vesikulösen Exanthemen ausgetretenen Plasmaflüssigkeit ist meist etwas geringer als das des zugehörigen Blutserums, ausnehmend hoch (1031—1042) ist es beim Herpes zoster. Schlesinger gibt darüber folgende Tabelle:

Hautaffektion	Spez. Gewicht des Blaseninhalts	Spez. Gewicht des Blutserums	Mittlere Dichte des Blaseninhalts
Urtikaria	1,028—1,030	1,031 —1,0315	1,0285
Erythema multiforme	1,025—1,029	1,030 —1,0315	1,026
Erysipelas bullos.	1,025—1,030	1,030 —1,031	1,027
Druckblasen	1,023—1,024	1,029 —1,031	1,0235
Ekzema	1,021—1,028	1,0295—1,031	1,0225
Vesikartorblasen	1,019—1,027	1,0295—1,032	1,0245
Brandblasen	1,019—1,029	1,0285—1,0315	1,025
Vaccineblasen	1,027—1,029	1,0305—1,031	1,028
Pemphigus	1,018—1,030	1,028 —1,032	sehr wechselnd
Herpes zoster	1,031—1,042	1,029 —1,0315	1,036

Beim Lichen ruber ohne Kachexie fand Schlesinger normale Blutdichte, desgleichen F. Radaeli (36); ebenso besteht bei Lepra, Psoriasis, idiopathischem multiplen Pigmentsarkom, Prurigo, Erythema multiforme keine erhebliche Aenderung der Blutkonzentration, wohl dagegen bei den schwer hämorrhagischen Hauterkrankungen, z. B. Morbus maculosus Werlhofii, bei denen die Blutdichte stark sinkt (Schlesinger).

b) Syphilis.

Bei der Syphilis liegen sehr widersprechende Angaben vor, und man sieht nur, daß eine konstante Beeinflussung der Blutdichte fehlt. Indessen geht man wohl nicht fehl, wenn man konform den anderen noch zu besprechenden Veränderungen des Blutes in der Krankheit eine Verringerung der Blutdichte als immerhin häufig bezeichnet. N. Valerio (117) sowie G. Verrotti (118) haben dieser Dichtigkeitsverringerung größere semiotische Bedeutung zumessen wollen, ihre Resultate sind aber durch Dacco (119) u. A. nicht bestätigt worden.

2. Erythrozyten und Hämoglobin.

a) Bei Dermatosen.

Bei denjenigen Dermatosen, die mit keiner oder nur geringer Alteration des Allgemeinbefindens verlaufen, zeigen die Zahl der roten Blutkörperchen und der Hämoglobingehalt des Blutes keine erheblichen Abweichungen von der Norm. Doch erscheint es wahrscheinlich, daß viele Dermatosen bei blutarmen Individuen sich häufiger entwickeln (Dacco).

Veränderungen, entsprechend dem Bilde der Anaemia gravis, sind beschrieben bei Pemphigus [F. Radaeli (36)], Lepra [Winiarsky (120) u. a.], Xeroderma pigmentosum [T. Okamura (121)], Sarcomatosis cutis [M. Kaposi (122)], Pityriasis rubra, schwerer Syphilis und anderen deletären Dermatosen.

Es muß aber hervorgehoben werden, daß manche Fälle von Pemphigus [F. Radaeli (36)], selbst klinisch sehr ausgesprochene, von Hautsarkomatose (M. Kaposi), Pityriasis rubra [Jourdanet (123)] usw. völlig normale Zahl von Erythrozyten und Hämoglobin im Blute boten, oft mag freilich — entsprechend dem blassen Aussehen derartiger Kranker — die erwähnte Verringerung der Gesamtblutmenge vorhanden gewesen sein.

Bei Ekzem, Psoriasis, Dermatitis exfoliativa, Lichen ruber planus, Prurigo, Akne, Lupus vulgaris fand Dacco meist normalen Blutbefund quoad Erythrozyten und Hämoglobin, öfters auch leichte Anämie.

Radaeli (36) konnte bei Lichen ruber in 7 Fällen ebenfalls keinerlei Abweichungen feststellen.

Bei Erythemen [Neumann (124)] besteht manchmal leichte Anämie.

Für Psoriasis ist von manchen Forschern [Zelenew (125)] ein Sinken des Hämoglobingehalts ähnlich wie bei der Chlorose behauptet worden, entgegen anderen Angaben, z. B. von Schlesinger (113).

Bei Gonorrhoe findet E. Giorgi (126) in einer übrigens sorgfältigen Arbeit Herabsetzung des Hämoglobingehalts und der Erythrozyten. J. Eserteau (127) meldet dagegen in der Regel Normalwerte, nur ausnahmsweise einen leichten Grad von Anämie.

b) Bei Verbrennungen.

Sehr schwere destruktive Veränderungen trifft man natürlich nach ausgedehnteren Hautverbrennungen. Die Blutkörperchen schrumpfen, bilden Stechapfelformen, oder zerfallen unter Bildung von Mikrozyten und Trümmern, oder geben ihr Hämoglobin ab und werden zu Schatten [M. Schultze (83), Ponfik, Lesser, Silbermann, Klebs, Wertheim, Welti, S. Salvioli (128)].

Höchstwahrscheinlich erliegen die Blutkörperchen direkt unter dem Einfluß der Hitze, und es sollen ihre Reste nach den Untersuchungen mancher Forscher (Klebs, Welti, Silbermann, S. Salvioli) kleinere Blutgefäße verstopfen und Anlaß zur Thrombenbildung und auf diesem Wege zu Ulcus ventriculi und duodeni geben; doch wird von anderer

Seite [M. Wilms (1), Weidenfeld (106)] berechtigter Zweifel an diesem Vorkommen ausgesprochen und gerade auf die mangelnde Gerinnungsfähigkeit des Blutes bei Verbrennung aufmerksam gemacht.

Den Untergang der Blutkörperchen hat Lesser direkt als Todesursache bei den Verbrennungen angeschuldigt. In einer scharfen Kritik seiner Arbeit aber hat F. Hoppe-Seyler (82) nachgewiesen, daß selbst bei schwerer und ausgedehnter Verbrennung doch nur eine verhältnismäßig sehr geringe Anzahl von Blutkörperchen zu Grunde geht und sich entsprechend auch nur sehr wenig Hämoglobin im Blutserum löst. So war in einem Fall von Verbrennung fast der ganzen Körperoberfläche höchstens 5 ‰ der Blutkörperchen des Gesamtbluts verloren gegangen, d. h. bei 5 kg Blutgehalt etwa 25 g Blut. Auch beladen sich die roten Blutkörperchen Verbrannter noch ganz in der Weise mit Sauerstoff, wie normale.

Es ist nach diesen Untersuchungen wahrscheinlich, daß dem Verlust von roten Blutkörperchen in dem Krankheitsbilde der schweren Verbrennung nur eine geringfügige Rolle zufällt.

Die Zahl der roten Blutkörperchen im ccm Blut steigt bei schweren Verbrennungen an, bis auf 8000000 (H. Tappeiner, M. Wilms), entsprechend der Eindickung.

c) Bei Syphilis.

Die Angaben über den Blutbefund bei Syphilis verdienen eine besondere Besprechung, weil ein fortgesetztes Interesse der Forscher sich diesem Gegenstande gewidmet und eine fast unübersehbare Folge von Arbeiten gezeitigt hat.

Es ist von vornherein zu erwarten, daß die Untersuchungsresultate keine allzu große Einheitlichkeit aufweisen, weil die Syphilis selbst in ihrem Sekundärstadium keine Krankheit von typischem Ablauf ist, weil ferner an sich schon das Krankenmaterial der Großstädte, das Substrat vieler derartiger Untersuchungen, zur Anämie oder Chlorose neigt, besonders in seinem weiblichen Teil.

In den älteren Arbeiten ist besonders die Herabsetzung der Erythrozytenzahl sehr betont worden und als ein fast konstantes Symptom von oft großer Intensität bezeichnet worden [Wilbuszewicz, Ricord, Gaillard, Keyes (129)]. Demgegenüber wurde in der Folge weit mehr die Herabsetzung des Hämoglobingehaltes hervorgehoben [Virchow, Jawein, Lezius, Konried, Reiß, Dehio, Dacco, Luigi, d'Amore, F. Radaeli, W. Bieganski, J. Loos, Antse u. A. (130)].

Radaeli (130), der übrigens geringe Herabsetzung der Erythrozytenzahl bei der Sekundärperiode der Lues anerkennt, vergleicht den Blutbefund Sekundär-Syphilitischer direkt mit dem Chlorotischer.

E. Becker (146), M. Smirjagin (131), E. Verrotti (118) können sich überhaupt von einer Verringerung der Erythrozyten bei Lues II nicht überzeugen, Bieganski, Dehio, W. Reiss (130), Sorrentino (136),

Oppenheim und Löwenbach, Sabrazès und L. Matthis (132), Dacco (119) lassen sie in geringerem und in konstantem Maße zu.

Ueber den Zeitpunkt des Beginns der Blutveränderungen herrscht Meinungsverschiedenheit insofern, als Jawein (130), Stoukowenkoff (133), Konried (134), denselben noch in das primäre Stadium verlegen, was von anderen, z. B. S. H. Rille (134), bestritten wird.

Für die tertiäre Lues nahmen Neumann und H. Konried (135), M. Oppenheim und G. Löwenbach ein besonders starkes Hervortreten der Oligozythämie und Oligochromämie in Anspruch, doch trifft das nicht durchgängig zu [L. Feuerstein (136)].

Häufiger als bei Lues acquisita der Erwachsenen scheinen in Zahl und Beschaffenheit die roten Blutkörperchen bei Lues hereditaria der Kinder zu leiden; J. Loos (130), der in leichten Fällen von Syphil. hereditaria normale oder fast normale Erythrozytenzahl und verringerten Hämoglobingehalt fand, stellte bei schwereren Fällen relativ häufig sehr starke Poikilozytose, Megalo- und Mikrozyten, Polychromatophilie und vermehrte Anzahl kernhaltiger roter Blutkörperchen fest, dabei starke Siderosis von Milz und Leber.

Auf eine schon von Losdorfer (137) gesehene, aber unrichtig gedeutete Vermehrung der Blutplättchen im Blute Syphilitisch-Anämischer hat kürzlich Vörner (137) aufmerksam gemacht.

Endlich beschäftigen sich eine Reihe von Autoren mit der Resistenzfähigkeit der Erythrozyten bei der Syphilis: Sorrentino, N. Valerio (117), Verrotti (118), F. Samberger (138) fanden dieselbe mehr oder minder herabgesetzt.

Im Laufe der Merkurialkur erfolgt, wie übereinstimmend berichtet wird, eine Wiederherstellung der normalen oder fast normalen Blutverhältnisse.

Bezüglich der Einzelheiten dieses Heilungsvorganges sei auf die Arbeiten von W. Bieganski (130), M. Oppenheim und G. Löwenbach (132), W. Reiss (130) verwiesen. Doch verdienen eine Erwähnung die Arbeiten von J. Justus (139), weil sie längere Zeit die Aufmerksamkeit gefesselt und anregend gewirkt haben. J. Justus behauptet, daß nach dem Beginn der Quecksilberbehandlung bei Syphilitischen plötzlich ein bedeutender Abfall des Hämoglobins eintritt, ein Abfall, den er auf die verringerte Widerstandsfähigkeit der Erythrozyten gegen das Quecksilber zurückführt und für eine diagnostisch hochwichtige, für den Syphilitiker spezifische Reaktion erklärte.

Im wesentlichen zustimmende Untersuchungen wurden anfangs von Cabot und Martins, sowie David H. Jones (140) veröffentlicht, die große Mehrzahl der Autoren, H. M. Christian und O. H. Förster, Brown und Dale, H. Tucker und W. E. Huger (140), sowie in neuester Zeit Feuerstein (136), Oppenheim und Löwenbach (132) kommen zu so absprechendem Urteile, daß die Akten über die Justus'sche Reaktion als Diagnostikum geschlossen sein dürften. Doch ist zuzugeben, daß bei

einem Teil der Syphiliker der von Justus beobachtete Abfall des Hämoglobins im Beginne der Merkurialisierung eintritt [Feuerstein (136), Oppenheim und Löwenbach (132)].

Dafür tritt auch eine Arbeit von Samberger (138) ein, der bei Syphilitikern im Beginne der Schmierkur eine Mehrausscheidung von Urobilin im Harne fand, die er auf eine aus dem Zerfall der Blutkörperchen folgende Pleiochromie und daher enterogene Mehrbildung von Urobilin zurückführt.

3. Die Leukozyten.

Eine mäßige Leukozytose findet man nach übereinstimmenden Berichten aller Untersucher bei sehr vielen Hautkrankheiten, doch ist diese Leukozytose bei keiner Dermatose (von den auf dem Boden der Leukämie erwachsenen abgesehen) so konstant, daß sie nicht auch fehlen könnte.

Viel mehr als die Alteration der Zahl tritt aber bei zahlreichen Hautkrankheiten eine Verschiebung des Mengenverhältnisses der Leukozyten hervor, auf welche jetzt näher eingegangen werden muß.

a) Leukozytose mit annähernd normalen Zahlenverhältnissen der einzelnen Leukozytenformen, bzw. relativem Ueberwiegen der polynukleären Zellen.

Hierhin gehört die Leukozytose bei vielen Fällen von Lichen ruber planus, Ekzem [Radaeli (36), Dacco (119)], in vielen Fällen von Syphilis (Radaeli, Oppenheim, Löwenbach, Loos, Dacco), in manchen von Mycosis fungoides etc.

Beim Pemphigus findet sich in den Fällen, in denen keine ausgesprochene Eosinophilie des Blutes vorhanden ist, eine Vermehrung der polynukleären neutrophilen Zellen auf Kosten der Lymphozyten bei unveränderter Zahl der großen mononukleären Zellen und Uebergangsformen (Radaeli).

Eine fast rein polynukleäre Leukozytose, mit Mangel anderer, namentlich der eosinophilen Zellen, findet sich beim Erysipel [s. Zappert (141) u. a.].

b) Leukozytose mit prozentualem Vorwiegen der Lymphozyten.

Nach Dacco (119) findet sich bei der Psoriasis fast stets eine relative Zunahme der Lymphozyten begleitet von mäßiger Abnahme der polynukleären neutrophilen Zellen.

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei Prurigo [W. Peter (142), Dacco, Jaddassohn (150)], dabei gleichzeitig Vermehrung der eosinophilen Zellen.

Eine charakteristische Mononukleose beschrieben in neuester Zeit G. Grigorescu und P. Galasescu (143) bei Pellagra. Es soll bei dieser Krankheit leichte Anämie mit schwacher Vermehrung der Leukozyten, aber starker Vermehrung der Lymphozyten, auftreten.

Auffällig ist aber, daß eine so charakteristische Blutveränderung früheren ausgezeichneten Beobachtern, z. B. E. Neusser (143), der Eosinophilie bei Pellagra beschrieben hat, entgangen sein sollte.

Eine besondere Stellung unter den Hautaffektionen, bei denen mononukleäre Leukozyten gesehen wurden, nimmt die Mycosis fungoides ein, deshalb, weil die genannte Beobachtung die Auffassung der rätselhaften Erkrankung als Lymphadenie der Haut, wie sie namentlich von französischer Seite aufrecht gehalten wird, aufs beste zu stützen schien. Den Befunden einer ausgesprochenen Lymphozytose, wie sie Bensaude, E. Leredde, G. Allgeyer (144) erhoben, stehen jedoch andere Befunde einfacher polynukleärer Leukozytose gegenüber [P. Fabre, Lukasiewicz, Wolters, S. Sereni (145). Immerhin sind die manchmal beobachteten positiven Zahlenwerte der Lymphozyten so erheblich (bis 65 pCt. Lymphozyten — Allgeyer), daß man derartigen Blutbildern eine positive pathognostische Bedeutung (cfr. auch Jaddassohn und Ebstein-Schwalbe) für die Krankheit um so weniger absprechen kann, als die Diagnose oft recht schwierig ist. Wir nähern uns übrigens bei dieser Besprechung der Mycosis fungoides vielleicht schon den nachher zu besprechenden Erkrankungen der Haut, die auf dem Boden einer primären Blutveränderung entstehen.

Nach Meinung vieler Autoren geht die sekundäre Syphilis mit mehr oder minder starker Leukozytose einher, bei welcher die Lymphozyten prozentual vorwiegen.

Zuerst hat Virchow 1869 diese Meinung ausgesprochen und die Lymphozytose auf die multiple Drüsenanschwellung zurückgeführt. Die Stimmen über diesen Punkt lauten noch recht verschieden. Bieganski, Antse, Rille, E. Becker (146) finden ebenfalls leichte Leukozytose mit relativer Steigerung der Lymphozyten.

Andere z. B. Dacco, Oppenheim und Löwenbach erkennen eine durchgängige Vermehrung der Leukozyten in der Lues II nicht an, auch Radaeli (130) findet die Anzahl der weißen Blutkörperchen nicht gesteigert, aber die der mononukleären und Uebergangsformen zu Gunsten der polynukleären vermindert, ähnlich Dacco (130), sowie Sabrazès und L. Mathis (132). Verrotti (118) fand nur 5mal unter 30 Fällen eine Mononukleose.

In schweren Fällen von Lues II sind von F. Radaeli (130), sowie von J. Loos (130) Myeloplaxen im Blute beschrieben.

c) Eosinophilie.

Das Verdienst, die auffällige Zunahme der eosinophilen Zellen bei Hautkrankheiten zuerst scharf hervorgehoben zu haben, gebührt E. Neusser (143), der sich auf Untersuchungen von Gollasch und Lukasiewicz stützte. Im Jahre 1892 machte er und bald nach ihm Canon (147) eine Reihe von Hauterkrankungen mit stark gesteigerter Zahl eosinophiler Zellen im Blute namhaft, an erster Stelle den Pemphigus, bei

dem sich starke Eosinophilie im Blute, wie in den Blasen finde, ferner Pellagra (Neusser), Ekzem und Prurigo, Psoriasis (Canon).

Sehr zahlreiche Untersucher haben den Befund der Eosinophilie bei vielen Hautkrankheiten bestätigt, vor allem in äusserst zahlreichen und gründlichen Untersuchungen J. Zappert (141), W. Peter (142) und P. Reckzeh (148), von Franzosen besonders Leredde (149, 151). Der Befund der Eosinophilie ist aber einigermaßen regelmäßig nur bei gewissen Hautkrankheiten. Beim Ekzem z. B. trifft man sie nur bei einem Teil der Fälle an; den artifiziellen, — Gewerbe etc. — Ekzemen scheint sie zu fehlen [Peter (142)]. Bei Psoriasis wird sie oft vermißt [Canon (147), Leredde]. Bei der Lues sind die eosinophilen Zellen nur selten gesteigert, nach Rille gerade in den Fällen mit ausgedehntem Exanthem, doch konnten andere Beobachter, z. B. Peter, das nicht durchgehends bestätigen.

Am hochgradigsten erscheint die Eosinophilie des Blutes sowie des Blaseninhalts beim Pemphigus, doch sind auch Fälle mit normalem Blutbefund bekannt (Peter, Radaeli). Fast konstant ist nach den Angaben von Peter die Eosinophilie bei der Prurigo. Der Prozentsatz der azidophilen Zellen bei dieser Krankheit schwankte in 31 Fällen zwischen 2,5 und 17,2 pCt., doch ist hervorzuheben, daß nur sehr wenige, äußerst milde Fälle die tiefen Zahlen der unteren Grenze boten. Man darf daher mit Peter annehmen, daß die Eosinophilie bei der Prurigo wohl imstande ist, die Abgrenzung der Diagnose gegen gewisse Fälle von Urticaria, Strophulus etc. zu fördern, wenn sie auch, wie Jaddassohn (150) hervorhob, kein absolut sicheres Kriterium bietet, da auch bei Prurigo selbst heftigen Grades Ausnahmen vorkommen. Immerhin ist es bei der Unklarheit der Aetiologie der Prurigo die Frage, ob nicht die Prurigo mit Eosinophilie als eine besondere Krankheitsgruppe abzutrennen ist.

Eine ähnliche Frage hat schon vor Jahren E. Leredde (179) angeregt. Derselbe wollte die Dermatitis herpetiformis Dühring, den Pemphigus foliaceus, den Pemphigus vegetans von dem Pemphigus vulgaris auf Grund des Blutbefundes abtrennen, indem er behauptete, daß nur den obengenannten Krankheiten — denen er übrigens noch den Herpes gestationis [Leredde und Perrin (152)], sowie die Hydroea vacciniformis Wilson als verwandte Krankheitsbilder beifügte — eine Eosinophilie gleichzeitig im Blute und im Blaseninhalt zukomme.

Zustimmende Meinungen äußerten Brocq, Darier, M. Truffi, Wende und Pease, Megnet und Péhu (153). Die Mehrzahl und auch gerade die besten Autoren haben sich gegen die Leredde'sche Meinung ausgesprochen [Gaucher und Claude, Hallopeau, Jaddassohn, Kaposi (154), Radaeli (36), Dacco (119)]. Wir möchten uns dem aus apriorististischen Gründen anschließen. Eine endgültige Klärung der Frage muß aber solange äußerst erschwert bleiben, als es auch klinisch kaum möglich ist, die Dermatitis herpetiformis in jedem Einzelfall sicher vom Pemphigus zu trennen.

Was die Eosinophilie im Blaseninhalt anbetrifft, so ist sie außer bei den Pemphigusblasen selten. Bettmann (155) vermißte sie in den Blasen von Ekzem, Herpes labialis, Varizellen, Miliaria, ebenso in 9 Fällen von Herpes Zoster, während sie in den Eruptionen eines Zehnten sehr ausgesprochen war. Darier (153) suchte sie ohne Erfolg in den Blasen bei Lepra (im Blut gleichzeitig 61 pCt. eosinophile Zellen). Gaucher, Barbes und A. Claude (154) allerdings fanden eosinophile Zellen im Blaseninhalt von Herpes und von Ekthyma, Sabrazès bei Dyshidrose.

Bemerkenswert ist, daß Brandblasen nach Neusser und Bettmann stets frei von eosinophilen Zellen sind, um so bemerkenswerter als auch das Blut von Individuen mit Hautverbrennungen einer Eosinophilie ermangelt.

Im übrigen muß man aber anerkennen, daß zwischen der Eosinophilie des Blutes und derjenigen im Inhalt von Hautblasen eine Kongruenz nicht besteht. Es kann das Blut reichlich eosinophile Zellen aufweisen und der Blaseninhalt sich frei finden [Gaucher u. Bensaude (155), Darier (153)], es kann auch der Blaseninhalt reich an eosinophilen, das Blut daran arm sein (Bettmann).

Neusser hatte gefunden, daß beim Pemphigus nur in den pathognomonischen, nicht in den durch ein Vesikator erzeugten Blasen eosinophile Zellen sich fänden, eine Angabe, die in der Literatur der Blutbefunde eine große Rolle spielt. Bettmann (155), der sie nachgeprüft, konnte sie nicht völlig bestätigen und weist darauf hin, daß höchstwahrscheinlich, abgesehen von der Provenienz der Blasen, auch die Zeit des Bestehens derselben eine Rolle spielt, indem nur in frisch gebildeten Vesikatorblasen eosinophile Zellen angetroffen werden.

Bezüglich des Zustandekommens der Eosinophilie ist bemerkenswert ein von Neusser (143) mitgeteilter Fall von Pemphigus, in welchem trotz ausgesprochener Eosinophilie des Blutes die Röhrenknochen gewöhnliches Fettmark enthielten. Neusser (134) und mit ihm Rille nehmen daher eine Bildung der eosinophilen Zellen in der Haut selbst an. Die meisten Forscher sprechen sich aber mit P. Ehrlich (156) für ein Hervorgehen jener Zellen aus den Bildungsstätten im Knochenmarkes aus.

Die allgemeine pathologische Bedeutung der Eosinophilie bei Hautkrankheiten ist jedenfalls eine hohe, wenn wir auch nicht wissen, welche Momente — wahrscheinlich chemotaktische Einflüsse — die supponierte Reizung des Knochenmarks veranlassen. Die Krankheiten, bei denen wir eine Eosinophilie höheren Grades im Blute vorzugsweise finden, und denen sich insofern die Hautkrankheiten direkt anreihen, sind das Asthma bronchiale und gewisse Zoonosen, besonders die Trichinose. Die Kombination von Asthma bronchiale mit Dermatosen, wie Psoriasis und Ekzem ist mehrfach beschrieben [von Noorden, Literatur siehe Hölscher (157)].

Weiterer Arbeit ist es vorbehalten, die Gesetze jener merkwürdigen Uebereinstimmungen klar zu legen.

Jedenfalls würde mehr Klarheit in die ganze Frage kommen, wenn bei Betrachtung der Eosinophilie die Stadien der Krankheit genauer berücksichtigt werden. Das Asthma geht z. B. sicher mit einer ganz bedeutenden Hypereosinophilie des Blutes einher; diese ist aber eine flüchtige Erscheinung; sie kommt nur gewissen Stadien des asthmatischen Anfalles zu, und sie verliert sich bei Leuten, die schon sehr lange an Asthma litten, oder und bei denen gleichzeitig ein chronischer Schleim und Eiter sezernierender Katarrh in den Bronchien besteht. Solche zeitliche Verschiedenheiten und solche Abhängigkeit von komplizierenden Krankheiten werden sich sicher auch bei den Hautkrankheiten entdecken lassen.

d) Mastzellen.

Dieselben sind nach Canon (147) bei Psoriasis, Ekzem, Prurigo leicht vermehrt. Leredde (158) u. a. haben diese Befunde bestätigt, sie trafen z. B. bei Pemphigus foliaceus Mastzellen im Verhältnis 1 auf 100 andere Leukozyten an (normal 1 : 400), außerdem auch basophile mononukleäre Zellen, letztere speziell bei Urticaria pigmentosa.

4. Alkaleszenz des Blutes. Isotonie.

Zahlreiche Alkaleszenzbestimmungen des Blutes bei verschiedenen Dermatosen hat Tschlenoff (159) mit der Landois'schen Methode ausgeführt. Er fand die Alkaleszenz normal bei Favus, Herpes tonsurans, Pruritus, Alopecie, Lupus, Hauttuberkulose, Hautatrophie, verringert dagegen gerade bei denjenigen Dermatosen, welche eine Beteiligung des Allgemeinbefindens hervorrufen, bei Sklerem, Dermatitis herpetiformis, Purpura, Ekzema, Erythrodermie, Pemphigus, Psoriasis, Erythema exsudativum, Lichen ruber. Im großen und ganzen sind die Angaben von E. Dacco (160) ähnlich, derselbe fand ebenfalls häufig Verminderung der Alkaleszenz, insbesondere fast konstant beim Ekzem. Doch wechselt nach ihm der Alkaleszenzgrad vielfach bei derselben Krankheit, oft entsprechend der Ausbreitung des Exanthems. Entgegen den Angaben von Tschlenoff finden Dacco (188) sowohl wie Radaeli (36) die Alkaleszenz des Blutes beim Lichen ruber normal.

Wenn man bedenkt, daß wirkliche Abnahme der Alkaleszenz bis jetzt nur bei schweren Fällen von Diabetes, bei schwersten Fiebern und bei hochgradiger Inanition nachgewiesen ist, und alle Angaben über Alkaleszenzverminderung bei anderen Krankheiten sich als irrig erwiesen wird man auch den genannten Befunden bei Dermatosen mindestens skeptisch gegenüberstehen Conf. Bd. I, 192.

Die Isotonie des Blutes fand Radaeli (36) bei Lichen ruber normal.

5. Eiweißkörper des Blutes, Toxine und Antitoxine.

Jolles und Oppenheimer (161) ermittelten bei Syphilis für den Eiweißgehalt des Blutes mit der von Jolles angegebenen Methode (gasvolumetrische Messung des Stickstoffes) in allen Stadien der Krankheit und unabhängig von der Behandlung normale Werte.

Toxische Eigenschaften des Blutserums will bei universellem Ekzem Quinquaud (161) angetroffen haben.

Ueber Toxine im Blute bei ausgedehnten Hautverbrennungen ist berichtet meist von denjenigen Autoren, welche dieselben Gifte im Harne nachwiesen [J. Kijanitzin (101) u. a. cf. S. 268]. Vgl. Dohrn, D. Arch. f. Chir. 60.

Nach M. M. Dietrichs (162) bilden sich im Blute verbrühter Meerschweinchen Auto-, Iso- und Heterolysine resp. Agglutinine. Angaben von K. Kreibich (163) stehen mit diesen Mitteilungen aber in Widerspruch.

So spärlich unser Wissen über derartige spezifische Substanzen noch ist, so möglich erscheint es, daß dereinst die Zytotoxine und die Zytolysine, im weitesten Sinne gesagt die Antikörper eine wichtige Rolle in unserer Auffassung vieler Dermatosen bilden werden. Wenn wir nicht für die in der Schwangerschaft auftretenden Exantheme, den Herpes gestationis etc., rein reflektorische Entstehung durch Vermittlung des Nervensystems annehmen wollen, so werden wir an die lokale Bildung von Zytolysinen in dem Sinne denken müssen, wie sie von Veit u. a. z. B. für die Entstehung der Schwangerschaftsniere postuliert worden ist. Insbesondere sind vielleicht die alimentären Dermatosen als eine Folge der Reaktion des Organismus auf die Einführung gewisser eiweißartiger Gruppen oder echter Eiweißkörper in das Blutgefäßsystem aufzufassen. Ja es kommen hier nicht nur die enterogenen Dermatosen in Betracht, sondern vielleicht auch gewisse Dermatosen bei Stoffwechselkrankheiten, z. B. beim Diabetes mellitus und andere. Sogar auf die ganze Gruppe der Pubertäts-Dermatosen wird man die Frage ausdehnen müssen, ob da nicht von den Keimdrüsen aus gewisse Substanzen mit spezifisch zytolytischen und chemotaktischen Wirkungen in die Blutbahn geworfen werden, deren Affinität zu den Zellgruppen des Hautorgans die entzündliche Reaktion herbeiführt. Wir wissen, daß selbst die sorgfältigste Hautpflege diesen Pubertäts-Dermatosen nicht immer vorbeugen kann, und es ist eine klinische Notwendigkeit, hier einen von der Blutbahn aus wirksamen, sich stets erneuernden Reiz zu postulieren.

6. Serumexantheme.

Als Prototyp einer Hauterkrankung, wie sie als Reaktion auf die Einführung hochkomplizierter molekularer Verbindungen in den Organismus eintritt, sind sie Serumexantheme zu nennen. Zuerst hatte man sich [F. Hamburger und E. Moro (164)] vorgestellt, daß die Exantheme rein mechanisch durch Zirkulationshindernisse infolge von Präzipitatbildung im Kreislauf entständen. Diese Vorstellung erwies sich als nicht haltbar, denn Rostosky, C. Oppenheimer und L. Michaelis (165) wiesen nach, daß im lebenden Blut sich gar kein Präzipitat bildet.

Aber auch abgesehen von diesem Ausbleiben der Präzipitatbildung im lebenden Blute läßt sich zwischen Präzipitinbildung und Serumkrankheit kein einfaches Verhältnis feststellen, da einerseits das Präzipitin

meist später auftritt, als das Exanthem, und andererseits selbst starke Serumexantheme ohne Präzipitinbildung verlaufen können [Francioni, Marfan, Pirquet und Schick (166)].

Dennoch ist es höchst wahrscheinlich, daß die Serumexantheme bedingt sind, resp. in engster Beziehung stehen zu Antikörpern, die vom Organismus als Reaktion auf das injizierte Serum gebildet werden, und wir müssen der Ansicht von Pirquet und Schick beipflichten: wenn diese Antikörper nicht mit den Präzipitinen zu intentifizieren sind, so sind es eben andere, uns noch unbekannte, aber mit der Antitoxinbildung verknüpfte Substanzen.

Ueber die Eiweißkörper, die wegen ihrer besonderen Natur oder wegen Erkrankung der resorbierenden Fläche aus dem Darm in das Blut übertreten, bzw. über die Rolle der nach ihrer Resorption etwa entstehenden Antikörper ist leider noch nichts bekannt, was die Entstehung der enterogenen Dermatosen (ab ingestis und ab intestino laeso) erklären könnte. Wir dürfen aber, wie schon erwähnt, vermuten, daß sich in solchen Vorgängen das Geheimnis mancher autotoxischen Dermatose verbirgt.

B. Einfluß der Blutbeschaffenheit auf die Haut.

Wenn wir uns den Einwirkungen zuwenden, welche Erkrankungen des Blutes oder der blutbildenden Organe auf die Haut ausüben, so müssen wir von vornherein sagen, daß auf diesem Gebiete eine scharfe Abgrenzung noch nicht durchführbar ist. Denn es scheint sehr wohl möglich, daß die im vorigen Kapitel in ihrer Rückwirkung auf das Blut betrachteten Dermatosen — z. B. die Dermatitis herpetiformis — selbst nicht primäre Erkrankungen der Haut darstellen, sondern daß dieselbe im Körper kreisende Schädlichkeit gleichzeitig auf der Hautoberfläche die Entstehung des Exanthems und im Knochenmarke die Anreicherung der eosinophilen Zellen veranlaßt, die sich im Blute und im Blaseninhalt finden. Ja es ist selbst z. B. von Leredde (151) die Erkrankung des Knochenmarks und des Blutes direkt als das primäre und das die Dermatose auslösende Moment aufgefaßt worden; die Mykosis fungoides ferner wird von den einen als eine primäre Erkrankung der Haut, von den anderen als eine primäre Lymphämie angesehen. So sehr es aber hier Grenzfälle gibt, in denen die Begriffe von Ursache und Wirkung in einander zu fließen scheinen, so heben sich in unserem klinischen Bewußtsein doch einige Hauterkrankungen genügend ab, bei denen wir die Erkrankung des hämatopoietischen Systems als die primäre imponiert; es sind das vor allem die Purpura, Morbus maculosus Werlhofii u. s. w. und ferner die Hautveränderungen der Leukämie und Pseudoleukämie. Blutungen in die Haut, wie wir sie bei Purpura[1]) und den verwandten

1) Was wir Purpura nennen, ist ätiologisch jedenfalls eine Vielheit. Unna (Histopathologie) unterscheidet folgende Formen von Hautblutungen:

1. Blutungen per rhexin, wie bei der Hämophilie, die auf mangelhafter Retraktion und Elastizität der feinsten Hautarterien auf Grund mangelhafter embryonaler Anlage beruht.

Krankheiten sehen; betrachten wir schon wegen ihrer pathologisch-anatomischen Reizlosigkeit, d. h. wegen des Mangels entzündlicher Erscheinungen, als etwas sekundäres. In gleicher Linie stehen offenbar die Hautblutungen bei Purpura mit denjenigen bei Vergiftungen, wie Anilin-Arsenwasserstoffvergiftungen und auch bei Ikterus u. s. w. hat.

1. Hämorrhagische Diathese.

Die eigentliche Schädlichkeit in der Zusammensetzung des Blutes, welche die hämorrhagische Diathese auslöst, ist uns noch ganz unbekannt. Wir können hier nur registrieren, welche Veränderungen des Blutes man in den fraglichen Krankheitszuständen gefunden hat — in dem vollen Bewußtsein freilich, daß jene Veränderungen wahrscheinlich nur konkomitierender Natur sind, und daß wir mit ihrem Studium durchaus noch an der Oberfläche der Dinge schweben.

Hayem (167) hat darauf aufmerksam gemacht, daß die Gerinnungsfähigkeit des Blutes bei der Purpura alteriert sei. Es soll sich das Koagulum nicht recht vom Serum abscheiden („fehlende Transsudation des Serums, Fehlen der Retraktion des Blutgerinnsels"); in morphologischer Hinsicht sollen die Blutplättchen an Zahl sehr vermindert sein. Bensaude (168) hat die Hayem'schen Angaben an 16 Fällen von Purpura bestätigt, ähnlich Sicard (169), der überdies die Abwesenheit resp. Nichtaktivität von Fibrinferment im Serum bei Purpura behauptet. Andererseits hat Apert (170) in 17 Fällen eine Verminderung der Blutplättchen und der Retraktion des Blutgerinnsels nicht finden können, ebenso Allacia (171).

Ebenso verschieden wie die Angaben über die Eigenschaften des Serums bei Purpura lauten die über Erythro- und Leukozyten. Manche Forscher, z. B. Apert, Allacia (170, 171), finden nur geringfügige Herabsetzung der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins. Th. Spietschka (172) hingegen beobachtete zahlreiche kernhaltige rote Blutkörperchen bei 2 Fällen von Purpura mit hochgradiger Anämie.

Lenoble (173) unterscheidet je nach dem Blutbefund:

1. eine Purpura myéloide,
2. Exanthèmes purpuriques à reaction myélocytaire attenuée,
3. einfache „Eruptions purpuriques".

Für die myeloide Purpura hält er charakteristisch das Fehlen der Retraktion des Blutkuchens und der Transsudation des Serums im Sinne von Hayem-Bensaude, das Erscheinen kernhaltiger roter Blutkörperchen

---

2. Blutungen per diapedesin:
   a) infolge Senkungshyperämie bei marantischen Zuständen,
   b) infolge Obturation der Hautkapillaren durch Bakterienembolien oder Tumormassen,
   c) infolge direkter Veränderung der Kapillaren, Amyloid, toxische Schädigung u. s. w.,
   d) durch spontane Blutgerinnung um zerfallende Hämatoblasten im Sinne Hayem's.

(meist Normoblasten), das Auftreten von meist neutrophilen, seltener eosinophilen Myelozyten, endlich die Spärlichkeit und häufchenförmigen Zerfall der Hämatoblasten.

Inkonstante Merkmale sind:

Leichte Leukozytose von 10 000—25 000 pro Kubikmillimeter mit relativer Vermehrung der Lymphozyten, relativ stärkerer Verminderung des Hämoglobins als der Erythrozytenzahl, sowie bestimmte Eigentümlichkeiten des „Retikulums“.

Die Pupuraexantheme à reaction myélocytaire attenuée sollen sich auszeichnen durch das konstante Vorkommen von Myelozyten, sowie von Uebergangsformen zwischen denselben und den polynukleären, neutropilen, während die Transsudation des Serums oft normal ist, ebenso die Hämatoblasten, die Leukozyten- und Erythrozytenzahl in der Regel nicht alteriert sind.

Als die sogenannten Eruptions purpuriques endlich werden die Zustände zusammengefaßt, bei denen sich der Blutbefund auf keine spezielle und präzise Formel zurückführen läßt und schwere Blutveränderungen fehlen.

2. Leukämie und Pseudoleukämie.

Viel mannigfaltiger als die Erscheinungsform der Hautblutungen bei hämorrhagischer Diathese ist die der Dermatosen, welche bei Leukämie oder Pseudoleukämie beobachtet werden. Ja, vom dermatologischen Standpunkte aus herrscht eine verwirrende Fülle von Einzelangaben auf diesem Gebiete.

Wenn wir versuchen aus der Menge von widersprechenden Angaben das Einheitliche zu fixieren, so sind bei der Leukämie folgende Formen von Hauteruptionen beschrieben:

1. Ekzematöse und lichenoide Eruptionen.
2. Diffuse Infiltrationen und Verdickungen der Haut mit wulstartigen, durch tiefe Furchen von einander getrennten Hautfalten (Facies leontina) [Riehl (174)].
3. Umschriebene stecknadelkopfgroße bis faustgroße Tumoren [Bisiadecki, C. Hochsinger und E. Schiff, F. Pinkus, Nekam, A. Jarisch (175)], mit Diapedese des Blutes [Nekam (175)].
4. Intensiver Juckreiz und Drüsenschwellungen ohne Beteiligung der Körperdecken.
5. Hautblutungen.

Die Tumorbildung ist bisher nur bei lymphatischer Leukämie beschrieben worden und bei der myelogenen Leukämie jedenfalls sehr selten. Sie kommt aber auch bei der letzteren vor, wie wir selbst beobachtet haben. Es handelte sich um flache, bis fünfmarkstückgroße, mit der Haut nicht verschiebliche ziemlich weiche Tumoren auf der Oberfläche beider Unterschenkel.

Aehnliche Hauterscheinungen wie bei der Leukämie, nur noch vielgestaltiger sind auch bei der Pseudoleukämie beschrieben, bald prurigoförmig und lichenartige Exantheme [E. Wagner, M. Joseph (176)], bald

Tumoren [Arning, P. G. Unna, J. Fröhlich (177) u. a.], bald der Pityriasis rubra analoge Exantheme [Peter (178)], bald andere kaum rubrizierbare Dermatosen [A. Wassermann (179)].

Hervorgehoben sei noch, daß manche Autoren auch hier schwanken, ob nicht der Prurigo als das Primäre, die Lymphome und die anschließende Lymphämie als sekundäre Folge der Hautexkorationen anzusehen sind (W. Peter, O. Lassar).

Höchstwahrscheinlich gehört hierin auch das von Kaposi (180) als Lymphodermia perniciosa beschriebene Krankheitsbild.

Es ist endlich möglich, daß manche Fälle von Mycosis fungoides der Ausdruck primärer Veränderungen des hämatopoetischen Systems sind, solche Fälle nämlich, in welchen sich Drüsenschwellungen und Lymphozytose finden [Paltauf, F. Pinkus (181, 175)], doch ist eine Rückwirkung auf das Blut, von primär entstandenen Tumoren aus, nicht ausgeschlossen (cfr. oben S. 276).

Uebrigens treten, wenn auch weniger imposante Dermatosen schon auf dem Boden geringerer Veränderungen des Blutes und der blutbildenden Organe auf, als sie bei Leukämie und Pseudoleukämie vorhanden sind. Buschke (182) beschrieb prurigoartige Exantheme bei einfachem chronischen Milztumor nach Malaria. Dacco hat (cfr. Hautkrankheiten und Blut) hervorgehoben, wie viele Hautkrankheiten anämische und chlorotische Individuen bevorzugen. Bekannt ist ja das klassische Beispiel Hebra's von der Wöchnerin, die ihr Ekzem nur dann bekam, wenn gleichzeitig auch Erscheinungen hochgradiger Chlorose vorhanden waren [cfr. auch Funk (182)], und klinische Erfahrung hat ja tausendfältig bestätigt, daß bei jungen Mädchen das beste Mittel für den „Teint" die Beseitigung der Chlorose ist.

3. Urticaria.

In ähnlicher Weise wie Hayem (167) Veränderungen in der Gerinnungsfähigkeit des Blutes als ein Charakteristikum der Purpura namhaft macht, hat Wright (183) einer verzögerten Blutgerinnung — die er nach Minuten in einem Kapillarröhrchen mißt — Wichtigkeit beigemessen für die Entstehung von „serösen Hämorrhagien", d. h. für Transsudation von Serum in die Gewebsmaschen wie bei der Urticaria. Die verringerte Koagulationsfähigkeit des Blutes, die sich nach A. E. Wright bei der Urticaria findet, soll daher rühren, daß ins Blut aufgenommene organische Säuren Kalksalze mit Beschlag belegen; entsprechend soll Verabreichung von $CaCl_2$ therapeutisch wirksam sein. Bestätigungen dieser Angaben fehlen.

VII. Haut- und Nierenerkrankungen.

A. Einfluß der Hauterkrankungen auf die Nierentätigkeit.

Von vornherein dürfen wir erwarten, daß Erkrankungen der Haut nicht ohne Einfluß auf Tätigkeit und Beschaffenheit der Niere bleiben werden. Es ist ja bekannt, daß beide Organe ähnliche Sekrete ausscheiden und sich vikariierend unterstützen.

Wir wissen ferner, daß die Resorption flüchtiger Stoffe von der intakten Haut aus, sowie gelöster Stoffe von Hautwunden aus eine sehr gute ist, so daß auf diesem Wege Reizungen der Niere leicht zustande kommen können.

1. Tierversuche.

Die besprochene Beziehung zwischen Haut und Niere hat im Tierversuch ihre experimentelle Bestätigung gefunden. O. Lassar (184) zeigte, daß Abkühlungen der äußeren Haut Albuminurie hervorrufen kann. Hierhin gehört vielleicht auch die Albuminurie gefirnißter Tiere [R. Winternitz (23)].

Andere Versuche Lassar's (184), in denen er durch Einreibungen von Ol. Crotonis und Petroleum in die Haut von Versuchstieren Nephritis erzeugte, sind weniger beweisend für eine direkte Beziehung, da die Resorption der genannten Stoffe an sich schon nierenreizend wirkt, ohne daß man die gesetzten Hautveränderungen und die auf ihnen lokal entstehenden Zersetzungsprodukte anzuschuldigen brauchte.

Trotz all dieser Analogie des Tierversuches sind die klinischen Erfahrungen über Nephritis nach Hautveränderungen nicht so zahlreich und eindeutig, als man denken sollte.

2. Klinische Befunde.

a) Hauterkrankungen.

Bei der ungemeinen Häufigkeit der Nephritiden und bei dem dunklen Ursprunge ihrer Mehrzahl ist es recht mißlich, für den Einzelfall einen sicheren Zusammenhang zu behaupten, wenn bei der großen Mehrzahl gleicharteriger Fälle die komplizierende Nierenerkrankung ausbleibt. Zudem kommt in Betracht, daß die Dermatologie von jeher sowohl innerlich wie äußerlich Medikamente anwendet, deren Resorption nicht völlig indifferent für die Nieren ist. Deren Wirkung läßt sich oft nicht sicher trennen von dem Einfluß der Hautkrankheit selbst. Bei besserer Berücksichtigung dieses Umstandes wäre eine große Anzahl von Mitteilungen über Eiweißausscheidung, z. B. bei Scabies, wohl unbeschrieben geblieben [Literatur cf. B. Glaserfeld, H. Hübner (184)].

Bei anderen Hautkrankheiten ist es wohl nicht die Rückwirkung der Hautveränderungen auf die Nieren, sondern es sind gemeinsame von innen her wirksame toxische Faktoren, die einesteils auf die Haut, anderseits auf die Nieren schädlich wirken. Typisch ist das bei den akuten Exanthemen, Masern, Scharlach, Variola, bei der Syphilis etc., und dürfte auch beim Pemphigus, bei der Dermatitis herpetiformis, beim Erythema multiforme, bei der ganzen Gruppe der hämorrhagischen Diathesen in Frage kommen. Bedenken wir ferner, daß Albuminurie transitorischen, periodischen und sogar auch langdauernden Charakters bei gesunden Menschen mit voraussichtlich ganz gesund funktionierenden Nieren sehr viel häufiger ist, als man früher dachte, so ist es wohl besser anzuerkennen, daß wir uns in der ganzen Frage noch auf einem unsicheren und jedenfalls sehr mannigfaltig gestalteten Boden befinden, als daß wir

bestimmte Sätze aufstellen. Immerhin erscheint in einer beschränkten Anzahl von Fällen der Zusammenhang zweifellos.

Schon E. v. Leyden (185) berichtet über einige Nephritisfälle, bei denen er außer einem langjährigen Ekzem keine Ursache nachweisen konnte. Aehnliche Erfahrungen haben R. Liveing, C. Bruhns, A. Bluhm, S. Pechkranz (186) u. A. veröffentlicht. Besonders instruktiv erscheint ein Fall von Salvioli (187), in welchem die Nephritis am 43. Tage eines impetiginösen Ekzems auftrat, sowie von Lecorché und Talamon (188), die für Amyloidnephritis keinen anderen Grund als chronisches Ekzem entdecken konnten. Andere Hautkrankheiten, bei denen Albuminurie öfters auftritt, sind nach Cesarini (189) die Pityriasis rubra, die Dermatitis exfoliativa Wilson-Brocq, Pemphigus vegetans, nach französischen Autoren [Perrin, A. Vilenski (190)] ferner die Dermatitis herpetiformis, bei der die genannten Forscher in recht gezwungener Weise die Nephritis als das primäre betrachten und die Hauterkrankung auf Niereninsuffizienz zurückführen.

Bei Impetigo contagiosa ist von Müller (191) Albuminurie beschrieben.

Endlich ist zu erinnern an die Albuminurie bei Hautverbrennungen (Dohrn, Wilms).

Es sind also im wesentlichen gerade die mit Ulzeration einhergehenden Hauterkrankungen, welche Eiweißharnen auslösen. Die Resorption bakterieller Stoffwechsel- und Zersetzungsprodukte dürfte das vermittelnde Bindeglied sein.

Eine Sonderstellung beansprucht insofern die Albuminurie bei Urticaria und akutem zirkumskriptem Oedem als der Schluß nahe liegt, derselbe Vorgang vasomotorischer Störung, der auf der Haut zu Urticaria bzw. Oedem führt, bewirke in der Niere die Albuminurie [H. Senator, Rubens (192)].

b) Syphilis.

Sehr umfangreich ist die Literatur über syphilitische Nierenentzündung. Daß gummöse Veränderungen der Niere häufig Albuminurie verursachen, steht seit langem fest, streitig war nur, ob durch das frische syphilitische Virus im Sekundärstadium der Krankheit eine spezifisch syphilitische Nephritis ausgelöst werden könne. Sicher ist, daß die syphilitische Nephritis sehr selten ist. Gegenüber dem Skeptizismus E. Welander's (193) und auch H. Senator's (194) muß man aber doch zugeben, daß in einer Reihe gut beobachteter Fälle [J. J. Karvonen (195)] auch die Anforderungen vorsichtiger Forschung erfüllt sind, nämlich sicherer zeitlicher Nachweis der Entstehung der Nierenerkrankung erst nach oder mit dem Auftreten der Sekundärerscheinungen sowie vor der Einleitung der Hg-Kur, Parallelverlauf der Nierenerscheinungen mit dem Gange der Krankheit und Heilung der Albuminurie unter der Merkurialkur.

Wir können hier nicht die ganze große Literatur durchgehen, da es sich ja um eine rein klinische Frage handelt und verweisen auf die Arbeiten von Senator, Welander, Karvonen, E. Schwimmer (196).

Eine leichte „febrile“, bald schwindende Albuminurie ist offenbar bei Lues II nicht selten. Petersen (197) findet eine transitorische Albuminurie in 9 % von Frühsyphilis. Demgegenüber stehen Fälle schwerster Nephritis mit hochgradigen Oedemen und einem Eiweißgehalt des Harnes, wie er bei keiner anderen Form der Nephritis in solcher Höhe ermittelt wurde. Descoust (198) beschrieb einen Fall, bei dem anfangs in 800 ccm Urin von spez. Gewicht 1060 110 g Eiweiß, d. h. 13,7 %, gefunden wurde (im Sediment zahlreiche Epithelzylinder, keine Erythrozyten, noch Leukozyten, Krystalle von Leuzin und Tyrosin).

Unter der Merkurialkur wurde der Harn eiweißfrei. Ein ähnlicher Fall ist kürzlich von E. Hoffmann und E. Salkowski (199) veröffentlicht worden. Der Eiweißgehalt betrug anfangs bis 8,3 %, das spez. Gewicht 1057. Beim mehrtägigen Stehen des Urins in der Kälte fiel ein amorpher feinkörniger Eiweißniederschlag aus, der seinem Verhalten nach etwa in der Mitte zwischen einem Globulin und einem Albuminat stand; einfaches mehrstündiges Stehen des Eiweißsedimentes in ganz schwach alkalischer Lösung genügte, um dasselbe wieder wasserlöslich zu machen — ein bis dahin nach Salkowski nie beobachtetes Verhalten. Unter der Quecksilberbehandlung Heilung der Albuminurie.

Mikroskopisch war nur ein spärliches Sediment vorhanden, wenig Leukozyten und rote Blutkörperchen, vereinzelte Nierenepithelien und hyaline Zylinder.

Es scheint nach den mitgeteilten Beobachtungen der akuten syphilitischen Nephritis ein gewisser Gegensatz zwischen Höhe der Albuminurie und Spärlichkeit des Sedimentes eigentümlich, während der Blutgehalt geringer als bei anderen Formen akuter Nephritis ist. Doch kommt nach eigener Beobachtung auch das Gegenteil vor. Es scheint ferner meist ein reichliches Hautexanthem vorhanden zu sein.

Hervorgehoben sei noch, daß nach Fürbringer, E. Welander (220) und anderen die Merkurialisierung bei Syphilitischen Zylindrurie und oft auch eine leichte, meist bald spontan wieder schwindende Albuminurie hervorruft. Nach Fürbringer findet sich merkurielle Albuminurie bei 8 % der Syphilitischen, nach Welander bei 12,5 %, und bei 57,5 % mehr oder weniger bedeutende Zylindrurie.

Ott (201) hat bei Kuren mit Hydr. salicyl. auffälligen Gehalt des Harns an Nukleoalbumin gefunden.

c) Gonorrhoe.

Bei Gonorrhoe ist von französischer Seite [Balzer und Souplet (202), Balzer und Jacquinet (201)] auf die Häufigkeit von renaler Albuminurie hingewiesen worden, doch dürfte die Transsudation des Serums, die bei den Eiterungsprozessen auf der Schleimhaut der Harnwege erfolgt, nicht richtig eingeschätzt sein, gleiches gilt wohl auch für die Arbeit B. Goldberg's (203), der bei 12 % der Tripperkranken wahre Albuminurie auch nach Abzug des auf den Leukozytengehalt entfallenden Eiweißanteils findet. Für 2—3 % von diesen 12 % nimmt er eine aszendierende,

für die übrigen metastatische Nephritis an. Uebrigens dürfte, auch nach der Meinung Goldberg's, der Anteil der etwa medikamentös gereichten Balsamika an dem Zustandekommen der Nephritis der Gonorrhoischen nicht zu unterschätzen sein.

B. Einwirkung von Nierenerkrankungen auf die Haut.

Die Haut der Nierenkranken ist vielfach in ihrem Turgor alteriert, je nach dem Stadium der Krankheit, bald ödematös und geschwollen, bald trocken und rissig. Die Häufigkeit, mit der sich bei nephritischen Menschen Hauterkrankungen verschiedener Art einfinden, ist bekannt. L. Merck (204) nennt vorzüglich Pruritus, Urtikaria, Erytheme und Ekzem, insbesondere eine papulöse Form, der er eine gewisse spezifische Form des Auftretens und Neigung zur Spontanheilung zuerkennen will, wofür auch wir aus eigener Erfahrung eintreten. Sub finem vitae sind stark harnstoffhaltige, beim Eintrocknen Kristalle ablagernde Schweiße auf der Haut beobachtet. Nach Djoritch (205) soll diesen Schweißen auch eine nicht unerhebliche Menge Hautfett beigemengt sein.

VIII. Hautkrankheiten und Diabetes.

A. Hautkrankheiten als Ursache von Glykosurie.

Hautkrankheiten als unmittelbare Ursache von Glykosurie sind uns nicht bekannt. Dafür sind die Beziehungen zwischen Haut und Pankreas zu entfernte. Nur die Lues dürfte in manchen Fällen und zwar meist wohl auf dem Wege einer Endarteriitis der Pankreasgefäße Diabetes hervorrufen können. Bei der großen Häufigkeit der Lues sowohl wie des Diabetes ist die Entscheidung, ob ein Zusammenhang besteht, im Einzelfalle schwierig. Doch werden Fälle von Heilung der Glykosurie unter Merkurialkur und Jod berichtet [cf. C. v. Noorden (206)].

B. Hautkrankheiten und Glykosurie aus gemeinschaftlicher Ursache.

In einem mehr indirekten Zusammenhang mit dem Diabetes ist von manchen Forschern die Psoriasis gebracht worden, derart, daß sie mit der Glykosurie von einer gemeinsamen Grundursache, einer „vasomotorischen Neurose“ abhängig sei. Auf gleichzeitiges Vorkommen von Diabetes und Psoriasis haben aufmerksam gemacht z. B. S. Groß, H. Strauß, K. Grube. F. Nagelschmidt (207) hat in Anlehnung an diese Arbeiten 25 Psoriatiker auf alimentäre Glykosurie untersucht und bei 8, d. h. bei 32 %, einen positiven Befund erhoben. Doch müssen Zufälligkeiten dabei eine Rolle gespielt haben (etwa das erfahrungsgemäß häufige Vorkommen der Psoriasis bei Potatoren?), da Walter Pick (208) in der Neisser'schen Klinik bei einer Nachprüfung nur bei 4 % von 50 Psoriatikern alimentäre Glykosurie entdeckte, d. h. nicht häufiger als bei beliebigen anderen Hautkrankheiten.

C. Hautkrankheiten infolge von Diabetes.

Erheblich größer ist umgekehrt die Bedeutung des Diabetes für die Pathologie der Haut. Es gibt keine Allgemeinerkrankung, die sich darin mit dem Diabetes auch nur annähernd messen könnte. Außer der Furunkulose zählt M. Kaposi (209) auf:

1. Pruritus cutaneus, universell wie lokalisiert,
2. Urticaria chronica, besonders Urticaria papulosa,
3. Acne cachecticorum,
4. Ekzem, besonders auch Eczema genitalium, Balanitis, durch lokale Zersetzung zuckerhaltigen Harns entstehend,
5. Paronychia diabetica (hierhin gehört auch der Haarausfall der Diabetiker),
6. Gangraena diab., von der er einen besonderen Fall als Gangraena diab. bullosa serpiginosa beschreibt.

Wir möchten die Hautkomplikation des Diabetes in mehrere Gruppen einteilen.

1. Erhöhung der Hautvulnerabilität.

Ganz allgemein gesagt, ist zunächst festzustellen, daß der Diabetes die Vulnerabilität der Haut beträchtlich erhöht, die Ausartung einfach entzündlicher Prozesse in eitrige wesentlich begünstigt und die Heilungserfolge verlangsamt. Auf diese Faktoren ist die Neigung zu einfachen und seborrhoischen Ekzemen, zu Furunkulosis, zur Karbunkelbildung und zur Phlegmone zurückzuführen; vielleicht auch die fragliche Disposition zur Psoriasis.

2. Degenerative Veränderungen.

In eine zweite Gruppe der Hautkomplikationen des Diabetes gehören Krankheiten, in denen sich die Eigentümlichkeit des Diabetes widerspiegelt, frühzeitig degenerative und senile Veränderungen hervorzurufen. Wir rechnen hierzu auch die Erkrankungen, welche durch Vermittlung von Neuritiden zu Stande kommen. In diese Gruppe gehören: Versiegen der Schweißsekretion, Verdünnung und Schilferung der Haut, Haarausfall, Verdünnung der Nägel, Dupuytren'sche Kontraktur.

3. Gefäßerkrankungen.

Eine dritte Gruppe von Hautveränderungen ist von Erkrankung der Blutgefäße abhängig. Hierin gehören vor allem sämtliche Fälle von diabetischer Gangrän. Wir haben keinen Fall von diabetischer Gangrän gesehen, wo nicht die Betastung der Arterien, die Untersuchung des abgesetzten Gliedes oder das Röntgenbild starke Verkalkung der zugehörigen Blutgefäße erkennen ließ. Eine Ausnahme macht nur die seltene Gangrän des Penis; sie beruht auf Infektion und phlegmonöser Entzündung und nicht auf Arteriosklerose.

4. Xanthom.

In eine besondere Gruppe müssen wir ferner das diabetische Xanthom einreihen, das als eine seltene Komplikation bezeichnet werden

muß, wenn man nur Fälle mit weiter Verbreitung der Xanthome ins Auge faßt, als eine sehr häufige Komplikation dagegen, wenn man auch Fälle berücksichtigt, in denen nur einige wenige Xanthomtumoren sich auf der Haut finden. Jedenfalls wird das diabetische Xanthom in neuerer Zeit von der Mehrzahl der Autoren als eine dem Diabetes eigentümliche und vom Xanthoma vulgare zu trennende Affektion aufgefaßt. Bemerkenswert ist der oft sehr deutliche Parallelismus im Verlaufe des Xanthoma diabeticorum und der Glykosurie, sowie ferner die Tatsache, daß das Xanthoma diabeticorum sich auch bei Pentosurie finden kann [P. Colombini (210)].

5. Zersetzung des Blutfarbstoffs.

Zu dieser Gruppe rechnen wir abnorme Hautveränderungen, wie sie bei Diabetes infolge einer Zersetzung des Blutfarbstoffs eintreten können.

a) Xanthose.

Es ist uns bei vielen Patienten mit schwerem Diabetes, namentlich bei jungen Leuten, aufgefallen, daß die Hände, die Plantarflächen der Füße, auch die Unterarme und schließlich gelegentlich die ganze Körperhaut ein eigentümliches Kolorit zeigen, die wir in der Literatur in diesem Zusammenhang noch nicht beschrieben finden und für die wir den Namen Xanthose vorschlagen. Das Kolorit schwankt von einem leichten Kanarien- bis zu einem tiefen Orangengelb; es wechselt seine Intensität sehr leicht, und dieselbe scheint uns bemerkenswerterweise von der Höhe der Azetonausscheidung abzuhängen.

Die diabetische Xanthose erinnert etwas an die Beschreibung, welche A. Sibirski (211) von Pigmentationen gibt, die er im Verlaufe schwerer Typhen an Hand und Fußflächen beobachtet hat, und die er aus der Zersetzung des Hämoglobins ableitet. Die von uns beobachtete Xanthose verläuft parallel der Höhe der Azidosis derart, daß sie innerhalb weniger Wochen wieder schwand, wenn es gelang, die Azetonausscheidung zu verringern.

b) Bronzediabetes.

Vielleicht ist die beschriebene Xanthose als der erste unvollkommene Anklang eines Zustandes zu bezeichnen, der in seiner vollkommenen Ausbildung zuerst von Hanot-Chauffard beschrieben und als Bronzediabetes bekannt ist. Aus der namentlich auf französischer Seite sehr umfangreichen Literatur, die in der Arbeit von W. Anschütz (212) gut zusammengestellt ist, und die seitdem noch durch Angaben von M. Rabé, Osler, O. Hess, Caramanos, A. Murri (213) eine Bereicherung erfahren hat, geht recht einheitlich hervor, daß bei dem Leiden ein eisenhaltiges Pigment in der Haut abgelagert wird (Hämosiderin), neben einem an Massenhaftigkeit zurücktretenden eisenfreien, bzw. einem solchen, in welchem sich Eisengehalt nicht nachweisen läßt (Hämofuscin); jedenfalls kommt der Zustand auch ohne Diabetes vor (Richardière, B. Kreissel (214), wie er ja von der Hämochromatose v. Recklinghausen's nicht

scharf zu trennen ist. Osler und nach ihm Hess betrachten eine unbekannte Stoffwechseländerung als die primäre Schädlichkeit, aus der die Krankheitssymptome in ihren Einzelheiten hervorgehen sollen.

Bemerkenswert ist jedenfalls das von Hess bei der Krankheit hervorgehobene Auftreten von Hämoglobinurie, die wir ebenfalls — gleich dem Fall von Hess kombiniert mit Lipämie — beobachten konnten.

Therapeutisches.

Es ist eine alte Lehre, daß die meisten der den Diabetes komplizierenden Dermatosen vom Zuckergehalt des Blutes abhängen. Die praktische Erfahrung gibt der alten Lehre Recht. Denn häufig erweist sich eine rationelle Behandlung der Glykosurie als ungleich mächtiger und viel schneller zum Ziele führend, als die gewöhnliche dermatologische Behandlung. Dies gilt vor allem für die Ekzeme und den Pruritus, für die Furunkulose, für die krankhaften Veränderungen der Schweißsekretion und für die Xanthome, auch für die Beseitigung trophischer Störungen jeder Art; auch für den günstigen Ablauf von Entzündungen und für die Bändigung der Gangrän kann die antidiabetische Behandlung ausschlaggebend sein.

Hervorzuheben ist aber, daß es oft nicht genügt, bloß den Harn zuckerfrei zu erhalten. Die Therapie, d. h. langdauernde Entziehung bzw. Beschränkung der Kohlenhydrate muß darauf ausgehen, auch den Blutzuckergehalt auf die Norm zurückzuführen. Wie E. Liefmann (76) jüngst auf v. Noorden's Klinik fand, überdauert die Hyperglykämie oft sehr beträchtlich die Glykosurie und weicht nur bei konsequenter Fortführung der Kohlenhydratentziehung. Dies wurde bisher zu wenig beachtet, und daraus erklären sich wohl manche Mißerfolge der diätetischen Behandlung.

IX. Gicht und Haut.

Mit der Frage nach den Beziehungen zwischen Harnsäurestoffwechsel und Hautkrankheiten begeben wir uns auf dasjenige Gebiet, auf welchem Hypothesen und unbewiesene Meinungen am üppigsten ins Kraut geschossen sind. Nicht als wenn die klinische Begründung der sog. Diathesenlehre eine gänzlich fehlende wäre! Nur hat man bei all den auf diesem Gebiet, namentlich französischerseits, gemachten Abstraktionen vergessen, wie wenig tatsächliche Befunde vorliegen und in Ueberschätzung theoretischer Konstruktionen schließlich den wissenschaftlichen Boden unter den Füßen verloren.

Arbeiten, welche bei Versuchstieren Hautaffektionen nach Verfütterung und Injektion von Harnsäure beschrieben, stammen von Gigot-Suard (215) und von Quinquaud (216). Der erstere will so Psoriasis, Pityriasis, Prurigo, Lichen und Ecthyma erzeugt haben, während letzterer nach Gaben von 2 mal 0,15 bis 2,02 Harnsäure beim Menschen Erythemflecken und Bläschen, übrigens keinerlei typische

Dermatosen hervorgerufen haben will. Diese Befunde sind, wie schon Blaschko hervorhob, um so auffallender, als später nichts derartiges bei zahlreichen zu anderen Zwecken und mit weit größeren Dosen unternommenen Fütterungsversuchen beim Tier und Menschen wiedergefunden ist.

Die Harnsäureauscheidung ist bei allen Hautkrankheiten, wo man sie bestimmte, innerhalb normaler Grenzen gefunden [G. Lewin (217), Radaeli (36) u. A.]. Angaben über Harnsäureretention bei Psoriasis, die von amerikanischer Seite gemacht sind, tragen den Stempel der Ungenauigkeit an sich. So muß selbst ein Bekenner des „origine alloxurique de l'eczema" wie Tommasoli (218) sich zu der Resignation bekennen: „wie es bei allen großen Schuldigen geht, hat man die Harnsäure von aller Schuld aus Mangel an Beweisen freigesprochen".

Die klinischen Tatsachen, auf welche sich die Lehren von der Diathèse dartreuse, vom Arthritismus etc. stützen, sind hauptsächlich die zweifellose Häufigkeit des Zusammentreffens von Ekzem und Psoriasis mit Gelenkerkrankungen einerseits, mit Asthma anderseits.

So bemerkenswert wie die klinische Häufigkeit jener Koinzidenz ist, so fehlt uns jeder Einblick in den Zusammenhang zu sehr, um nicht den weitgehenden Theorien von Bazin, Hardy, L. Brocq, Gaucher (219) u. A. den Boden zu rauben. Insbesondere sind vom rein klinischen Standpunkt aus die Erfahrungen über ein Alternieren der einzelnen Affektionen, wie es die Franzosen so sehr betonen, noch nicht genügend geklärt.

Als wahrhaft gichtische Hautveränderungen sind natürlich die Uratablagerungen und die auf ihrer Gegenwart beruhenden Entzündungen zu bezeichnen; ferner dürfte wohl nicht anzuzweifeln sein, daß trophische Störungen verschiedener Art, z. B. an der Haut der Finger und an den Nägeln, durch Gicht veranlaßt werden; das ist natürlich bei einer Krankheit, die im allgemeinen den Charakter einer degenerativen Konstitutionsanomalie trägt. Auch Varizen, Ekzeme, punktförmige Blutungen, abnorme Pigmentierungen, Ulzerationen an den Unterschenkeln sind häufig, aber durchaus nicht mehr in direkter Beziehung zur harnsauren Diathese, sondern ebenso wie bei Adipositas vielfach abhängig von begleitenden Zirkulationsstörungen. Im übrigen wird sich die Bedeutung, die man der Gicht für die Entstehung von Dermatosen zuerkennt, im wesentlichen richten nach dem Inhalt, den man dem Begriffe Gicht gibt. Wenn man die Bezeichnung auf solche Fälle beschränkt, wo früher oder später echte Kinder der gichtischen Diathese, d. h. gichtische Attacken oder uratische Ablagerungen auftreten, so bleibt vielleicht eine stärkere Neigung der Gichtiker zu Ekzemen und zur Psoriasis übrig; wenn man aber den Begriff uratische Diathese als bequemen Deckmantel für ungenaue Diagnosen benutzt — wie es nur allzu häufig geschieht — so erweitert sich natürlich das Gebiet der gichtischen Dermatosen ungemein. Sowohl im Interesse der inneren Klinik wie im Interesse der Dermatologie erscheint ein so laxes Hantieren mit der Diagnose Gicht äußerst verwerf-

lich, und es ist nötig, um die wahren gichtischen Dermatosen würdigen zu lernen, sich zunächst einmal nur an die Fälle zu halten, wo nicht nur der Sprachgebrauch, sondern objektive Symptome die Diagnose Gicht rechtfertigen. Dann werden viele unklare unkritische Angaben auf ihren wahren Wert zurückgeführt werden.

X. Chemische Veränderungen der Haut.

Es erübrigt noch, der chemischen Veränderungen der Haut selbst zu gedenken, soweit solche bei ihren Erkrankungen festgestellt sind.

1. Eiweißkörper.

Auf diesem Gebiete befinden wir uns erst im ersten Anfange unserer Kenntnisse, wirkliche chemische Fakta sind uns noch garnicht bekannt. Wir müssen nur annehmen, daß einer abweichenden Reaktion gegen Farbstoffe, wie eine solche manche morphologische Bestandteile der Haut bei Erkrankungen derselben zeigen, Aenderungen der chemischen Zusammensetzung entsprechen. So weiß man durch M. B. Schmidt (220), daß in der senilen Haut ein Teil der elastischen Fasern Aenderungen in seinem Verhalten gegen Farbstoffe erleidet. P. G. Unna (221), der diesen Tatsachen im einzelnen nachging, wies nach, daß sich die normalen elastischen Fasern mit sauren, die veränderten vorzugsweise mit basischen Stoffen färben, „basophil“ sind. Er nennt die veränderte Substanz „Elacin“ im Gegensatz zu dem Elastin der normalen elastischen Fasern. Das Elacin ist bei verschiedenen regressiven Veränderungsprozessen der Haut und Atrophien derselben gefunden worden. Nach Unna, F. Krzystalowicz (222) u. A. beteiligt sich auch das kollagene Gewebe an dem Degenerationsprozeß (Bildung von Kollacin und Kollastin). Namentlich interessant sind die von Unna beim Myxödem beschriebenen Verhältnisse, nämlich ausgedehnte Färbbarkeitsveränderungen des kollagenen und elastischen Gewebes. Ob bei der als Myxödem bekannten Veränderung der Haut wirklich Mucin abgelagert wird, ist chemisch bisher noch nicht studiert worden.

Ueber die chemische Konstitution des Keratohyalins (und Eleïdins) ist ebenfalls noch zu wenig bekannt, als daß die bei Verhornungsprozessen anscheinend vorhandene Vermehrung dieser Substanz hier Gegenstand der Besprechung sein könnte. Eine gute Uebersicht über den Stand unserer Kenntnisse liefert die Arbeit von Ernst, sowie M. v. Dreysel und P. Oppler (223).

2. Kohlenhydrate.

P. L. Bosselini (224) wies bei einer Reihe von Hautkrankheiten Lupus vulgaris, Eczema, Intertrigo, Syphilom, Pityriasis rubra, Herpes iris, Erythema exsudativ. polymorph., Lichen ruber, mittelst der Ehrlichschen Jodgummimethode Glykogen nach, namentlich in den Glomerulis der Knäueldrüsen. In der normalen Haut dagegen vermißte er es.

3. Fette.

Ueber den Gesamtfettgehalt der Haut bei einzelnen Dermatosen, etwa Seborrhoe usw., liegt analytisches Material nicht vor. Mit dem Mikroskop ist Unna (225) für stärkeren Fettgehalt der Haut bei seborrhoischem Ekzem eingetreten, wir wissen aber seit langem und insbesondere durch die Arbeiten G. Rosenfeld's, wie trügerisch eine histologische Beurteilung des Fettgehalts der Organe auf Grund der Osmiumsäurefärbung sein kann. Immerhin dürfen wir bei der Seborrhoe einen erheblicheren Fettreichtum der Haut annehmen, entsprechend dem anscheinend hohen Fettgehalte des Sekrets. Freilich fehlen uns auch bezüglich des letzteren genauere Untersuchungen, welche namentlich ermöglichten, das Serum der Hautauflagerung — etwa beim Ekzema seborrhoicum — vom Fette derselben zu unterscheiden und Greciet (226) kommt sogar mit einer freilich problematischen Methode, — beruhend auf der von Arnozan (227) beschriebenen Tatsache, daß Fett die Rotation von auf dem Wasser schwimmenden Kampferstückchen aufhebt, zu dem paradoxen Schlusse, das Fett fehle dem Hautsekret bei Ichthyosis, Ekzem und Seborrhoe!

Wenn auch nicht in quantitativer Beziehung, so liegt doch in qualitativer ein Anfang zum Studium der Hautsekrete vor in der schönen Arbeit von Linser (228). Derselbe unterzog zunächst normalen Hauttalg, gesammelt durch Abreibung normaler Haut mit Petroläther sowie den Talg aus Dermoiden usw. einer genauen Untersuchung in Bezug auf Schmelzpunkt, Säurezahl, Verseifungszahl, Fettsäuren- und Cholesteringehalt des Aetherextraktes. Denselben Untersuchungen unterwarf er den Aetherextrakt von Hornsubstanzen, z. B. Rinderhorn, Pferdehuf. Er fand so, daß die ätherlöslichen Substanzen des Hauttalges in seiner Gesamtheit sich aus 2 Komponenten zusammensetzen, aus dem Sekrete der Talgdrüsen, das wenig Cholesterin, aber dafür andere, ähnlich zusammengesetzte Körper enthält, und aus den cholesterinreichen ätherlöslichen Bestandteilen der Hornsubstanzen.

Beim Vergleich derjenigen Werte, die sich für das Hautfett bei Ichthyosis und Psoriasis, bei Komedonen, Seborrhoea sicca, Seborrhoea oleosa ergaben, fand er eine erhebliche Verschiedenheit der Zahlen sowohl gegenüber denen des normalen Hauttalgs, wie auch untereinander. Bei Psoriasis und Ichthyosis war der Extrakt cholesterinreich, d. h. die den Hornsubstanzen entstammenden Fette überwogen; auffälligerweise war gleiches bei dem Sekrete der Komedonen der Fall.

Die Aetherextrakte bei Seborrhoea oleosa dagegen waren ärmer an Cholesterin, zeichneten sich aber aus durch Reichtum an freien Fettsäuren, insbesondere an Oelsäure. So ermittelte Linser folgende Zahlen (s. die Tabelle auf S. 295).

Fortsetzung und Ergänzung jener interessanten Untersuchungen wird in der Auffassung der mit Sekretionen einhergehenden Erkrankungen der Haut sicher noch viel neues fördern.

Substanz	Menge g	Schmelzpunkt	Säurezahl	Verseifungszahl	Jodzahl		Nicht verseifb. Ant.	
					Gesamt-Aether-extrakte	Fettsäuren	% des Aether-extraktes	Cholesterin
Hauttalg . . .	12	33—36°	3,4—7,9	117—140	54—67	36—44	40—45	+
Ichthyosis . .	1,4	40°	5,3	94	62	41	50	+++
Psoriasis . . .	1,3	40—41°	4,7	81	59	—	50	++
Comedonen .	1	39°	19,3	109	—	54	40—50	++
Seborrh. sicca	1,2	36—38°	51,9	154	·	57	—	+
Seborr. oleosa	2	32°	77,6	183	—	67	20	Spur

+ wenig, ++ viel, +++ sehr viel.

Zu erwähnen sind endlich noch Arbeiten von W. Knöpfelmacher (229) über die Entstehung des Fettsklerems der Säuglinge. Dasselbe soll auf einer Erstarrung des Hautfettes der Kinder beruhen, einer Erstarrung, die dadurch begünstigt wird, daß das Fett der Säuglinge erheblich oleinärmer ist, als das Erwachsener [Langer (230), Knöpfelmacher].

4. Salze.

Ablagerungen von Kalksalzen in der Haut sind nicht selten bei der Verkalkung epithelialer Gebilde, Cysten, Neubildungen usw. Scharf davon zu trennen in ihrem histologischen wie klinischen Verhalten ist eine eigentümliche Erkrankung, bei der ganz ähnlich wie bei der Gicht, Salzkonkremente in Haut- und Unterhautgewebe ausgeschieden werden, welche zu akuten Entzündungserscheinungen führen, Konkremente, die aber im Gegensatz zu den Tophi der echten Gicht keine Spur von Harnsäure enthalten, sondern fast ausschließlich aus phosphorsaurem und kohlensaurem Kalke bestehen. Auch histologisch gleichen die Ablagerungen durchaus den Tophi der Gicht. Derartige Fälle sind beschrieben von Weber, Jeanne, Morel-Lavallée, Riehl, v. Tannenhain (231). In ausführlicher Weise hat Wildboltz (232) und nach ihm Levandowsky (232) auf die merkwürdige Erkrankung aufmerksam gemacht. Die chemische Untersuchung der Konkremente erwies neben kleinen Mengen fett- und eiweißhaltiger Substanzen hauptsächlich Kalziumkarbonat und Calciumphosphat, in dem Tannenhain'schen Falle ausschließlich Calciumkarbonat.

Es wäre sehr interessant, diese Fälle von den Gesichtspunkten aus zu untersuchen, die sich bei der F. Soetbeer'schen Arbeit über die Natur der Phosphaturie ergaben (Vermehrung der Kalkausscheidung durch den Harn). Es scheint, daß bei mehreren der untersuchten Fälle eine Phosphaturie bestanden hat. In dem einzigen Falle, bei dem eine Kalkanalyse vorliegt, freilich ohne Kalkbilanz, betrug die Ausscheidung 0,25, fast also an der oberen Grenze des gewöhnlichen. Es wäre denkbar, daß bei Insuffizienz der Kalkausscheidung durch den Dickdarm, wie sie von Soetbeer angenommen wird, gelegentlich nicht bloß der Harn, sondern auch die Haut vikariierend eintritt.

Ueber oberflächliche Ablagerung phosphorsaurer Salze auf der Haut ist außerdem berichtet als Phosphatidrosis von L. Merck (233). Derselbe fand bei gleichzeitiger Phosphaturie die Salze in den Eruptionen eines halb der Ptyriasis versicolor, halb der Ichthyosis ähnlichen Exanthemes.

5. Halogene.

Man hat sich vielfach bemüht, Brom und Jod in dem Talgdrüsensekret der Brom- und Jodakne nachzuweisen [Adamkiewicz und Guttmann (234)]. Den mehrfach erhaltenen positiven Resultaten kann man, wie schon Jarisch (235) hervorhebt, nur beschränkte Bedeutung zuschreiben, solange nicht quantitative Zahlen vorliegen, da bei Jod- und Bromüberschwemmung der Säfte die Körper jedenfalls auch in anderen Geweben nachweisbar sein werden. Immerhin ist die Ausscheidung durch die Talgdrüsen wahrscheinlich.

Ueber die Ausscheidungsverhältnisse des Chlors bei der von K. Herxheimer (236) zuerst beschriebenen Chlorakne ist noch gar nichts bekannt. Man muß es für wahrscheinlich halten, daß die Krankheit durch organische Chlorverbindung hervorgerufen, und Chlor bei ihr in den Talgdrüsen abgesondert wird. Doch steht darüber noch nichts fest. (Vergl. die Arbeit von W. Lehmann (237)].

6. Pigmente.

Ueber die chemische Zusammensetzung sowie über die Bedingungen des Auftretens der bei verschiedenen Krankheitszuständen der Haut abgelagerten Farbstoffe haben wir noch wenig Kenntnis, doch haben unsere Anschauungen über die Konstitution dieser Körper in den letzten Jahren durch Arbeiten von Franz Samueli (238) und Hans Wolff (239) Förderung erfahren. Im übrigen dreht sich in den meisten Arbeiten der Literatur alles um die Frage, ob sich in den betreffenden Pigmenten mikrochemisch Eisen nachweisen läßt oder nicht. Keine Eisenreaktion gibt das Pigment bei Morbus Addisoni, während bei den meisten anderen Pigmentierungen Hämosiderin nachweisbar ist. So bei dem Bronzediabetes, der Vagabunden-Pigmentierung, dem Melanin der Melanosarkome.

Es hat übrigens M. B. Schmidt (220) nachgewiesen, daß die Eisenreaktion insofern kein sicheres Kriterium für eine Herleitung des Pigments aus dem Blutfarbstoff darstellt, als ganz junges und ganz altes Hämosiderin die Eisenreaktion vermissen läßt.

Eine zweite Frage ist es, ob das Pigment bei den einzelnen Krankheitszuständen an Ort und Stelle entsteht, etwa in Zellen metabolisch gebildet wird, oder ob es den Depots durch das Blut zugeführt wird, eine Frage, die im einzelnen noch nicht gelöst ist und hier um so eher außerhalb der Erörterung bleiben kann, als sie bisher wesentlich nur vom histologischen Standpunkt aus angefaßt worden ist.

Literatur.

Zusammenfassende Uebersichten: J. Jesser, Hautanomalien bei inneren Krankheiten. Berlin 1893. August Hirschwald. — K. Ullmann, Zur Beurteilung von Hautanomalien als Ausdruck von Organstörungen. Wien. med. W. **1903**. Nr. 3—5. Sowie: Ueber autotoxinische und alimentäre Dermatosen. Wien. med. Presse. **1905**. Nr. 23.

1. M. Wilms, Studien zur Pathologie der Verbrennung. Mitteil. aus d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. **8**. 393. 1901.
2. Rouanet, Untersuchungen über das Blut, den Harnstoff und die Temperatur des Trippers. Journ. des mal. acut. et syph. **1895**. H. 2 u. 3. Ref. Dermat. Monatsh. **20**. 615. 1895. — Noguès, Ueber die Temperatur beim akuten Tripper. Ann. des mal. des org. génit. **1895**. Nr. 5. Ref. Derm. Monatsh. **21**. 182. 1895.
3. J. Heller, Die Onychopathologie. Verhandl. des 6. Kongr. der D. derm. Ges. 277. **1899**.
4. Bedard, Arch. gén. de méd. Janv. 1872. Zit. bei Billroth. — Th. Billroth, Ueber auffallend niedrige Temperaturen bei gewissen Krankheiten des Menschen und über einige mögliche Ursachen dieser Erscheinungen. Arch. klin. Chir. **6**. 405. 1865.
5. R. Stüve, Untersuchungen über den respiratorischen Gaswechsel bei Schilddrüsenfütterung, bei Morbus Basedowii und bei Diabetes mellitus. Arbeiten aus dem Städt. Krankenh. Frankfurt a. M. **1896**. (Festschr. zur Naturforscherversammlung).
6. B. Tendlau, Ueber angeborene und erworbene Atrophia cutis idiopathica. Virch. Arch. **167**. 465. 1902.
7. Quinquand et Leredde, Notes sur deux cas des Mykosis fongoide. Ann. de dermat. et de Syphiligraphie. **4**. 1276. 1893.
8. A. Magnus-Levy, Untersuchungen zur Schilddrüsenfrage. Zeitschr. klin. Med. **33**. 269. 1897. Ueber Myxödem. Zeitschr. klin. Med. **52**. 201. 1904. — H. Salomon, Gaswechseluntersuchungen bei Morb. Basedowii und Akromegalie. B. klin. W. **1902**. — R. Stüve, Nr. 5.
9. M. E. Jeanselme, Coexistence du goître exophthalmique et de la sclérodermie. Sem. méd. **14**. 357. 1894. — W. Leube, Basedowsche Krankheit. Leipzig 1893. — O. Kahler, Ueber die Erweiterung des Symptomenkomplexes der Basedowschen Krankheit. Prager med. W. **13**. 313. 1888. — Ditisheim, Ueber Morbus Basedowii. Inaug.-Dissert. Basel 1895. — H. Krieger, Ein Fall von Sklerodermie nach vorausgegangenem Morbus Basedowii. Münch. med. Wochenschr. **50**. 1772. 1903.
10. F. Schubiger, Ueber Sklerodaktylie. Monatsh. f. Dermat. **24**. 397. 1897.
11. Singer, Zur Pathologie der Sklerodermie. Berl. klin. W. **32**. 226. 1895. — L. Hektoen, Ein Fall von Scleroderma diffusum in Verbindung mit chronischen fibrösen Veränderungen in der Schilddrüse. Verminderung des Thyreojodins und Zunahme der chromophilen Zellen und des Kolloids in der Hypophysis. Ctb. allg. Path. u. path. Anat. **8**. 673. 1897.
12. Leonhard Weber, Ein Fall von Sklerodermie erfolgreich behandelt mit Extr. thyr. New-York med. Monatsschr. **9**. 545. 1897. — W. S. Porter, Diffuse Sklerodermia. Brit. med. Journ. 893. **1901**.
13. Fr. Volhard, Ueber chronische Dystrophien und Trophoneurosen der Haut im Anschluß an kasuistische Mitteilungen. Münch. med. W. **50**. 1108. 1903.
14. Winfield and van Cott, Ein Beitrag zur Histologie der kongenitalen Ichthyosis an der Hand eines Falles, bei welchem die Schilddrüse fehlte. Journal of cutan. and genito urinary diseases **1897**. Ref. Dermat. Monatsh. **26**. 50, 150.

15. Arthur Weiß, Adipositas dolorosa. Ctb. f. d. Grenzgebiete der Med. u. Chir. 7. 56. 1904.
16. Byron Bramwell, The Brit. Journ. of Derm. 6. 1894. Ref. Derm. Monatsh. 19. 447. 1894; sowie Verhandl. der Brit. med. Assoziation. Kongreß von New-Castle on Tyne. Aug. 1898.
17. Gordon Dill, Notes on five cases of skin diseases treated by thyreoid gland. Lancet. 72. 19. 1894. — J. P. Zum Busch, Die Schilddrüsenbehandlung bei Myxödem und bei verschiedenen Hautkrankheiten. Derm. Zeitschr. 2. 433. 1895.
18. P. Abraham, Observations on some cases of diseases of the skin treated with thyreoid gland. Lancet. 72. 94. 1894. — G. Thibierge, Le traitement thyreoidien du psoriasis. Ann. de derm. et de syph. 6. 760. 1895. — V. Zarubin, Zur Frage von der Behandlung der Hautkrankheiten mit den Schilddrüsenpräparaten. Dort auch Literatur. Arch. Derm. u. Syph. 37. 421. 1896. — W. Scatchard, A case of pityriasis rubra traited bei Higroid tabloids. Brit. med. Journ. 695. 1895.
19. C. A. Ewald, Ueber Thyreoidinbehandlung der Psoriasis. B. klin. W. 38. 147. 1901. Dort auch weitere Literaturangaben. Krankheiten der Schilddrüse, Myxödem und Kretinismus. Nothnagels Handb. 22. 1896. — Organotherapeutisches. Therapie der Gegenwart. 1. 85. 1899. — Ueber therapeutische Anwendung der Schilddrüsenpräparate. Verhandl. d. 14. Kongr. f. inn. Med. 101. 1896.
20. E. Saalfeld, Ein Beitrag zur Oophorinbehandlung. B. klin. W. 35. 283. 1898. — Sottas, Dermatose prurigineuse consécutive à la castration ovarienne guérie. par l'opothérapie. Ann. de Derm. et de Syph. 3. 372. 1902.
21. Edenbuizen, Beitrag zur Physiologie der Haut. Zt. rat. Med. 17. 1863.
22. O. Lassar, Ueber den Zusammenhang von Hautresorption und Albuminurie. Virchows Arch. 77. 157. 1879.
23. H. Krieger, Untersuchungen und Beobachtungen über die Entstehung von entzündlichen und fieberhaften Krankheiten. Zeitschr. Biol. 5. 476. 1869. — W. Laschkewitsch, Ueber die Ursachen der Temperaturerniedrigung bei Unterdrückung der Hautperspiration. Arch. f. Anat. u. Phys. 4. 61. 1868; sowie Arch. klin. M. 6. — M. Lomikowsky, Cause des alterations survenantes dans les organes internes chez les animaux par suite de la suspension de la perspiration cutanée. Journ. de l'anat. et de la phys. 14. 468. 1878. — R. Winternitz, Vergleichende Versuche über Abkühlung und Firnissung. Arch. experim. Path. u. Pharm. 33. 286. 1894.
24. E. Babák, Ueber die Wärmeregulation nach der Firnissung der Haut. Pflügers Arch. 108. 389. 1905. Vergl. auch P. G. Unna, Ueber die insensible Perspiration der Haut. Verhandl. des Kongr. f. inn. Med. 1890.
25. H. Senator, Wie wirkt das Firnissen der Haut bei Menschen. Virchows Arch. 70. 182. 1877. Zt. klin. M. 24. 184. 1894.
26. M. Levy-Dorn, Wie wirkt das Firnissen der Haut beim Menschen? Zt. klin. Med. 24. 419. 1894. Einige Bemerkungen über den Einfluß des Firnissens der Haut beim Menschen. Dubois Arch. 221. 1894. Ueber den Absonderungsdruck der Schweißdrüsen und über das Firnissen der Haut. Zt. klin. M. 23. 309. 1893.
27. P. G. Unna, Ueber die Perakeratosen im allgemeinen und eine neue Form derselben. Dermatol. Monatsh. 10. 409. 1890.
28. H. Quincke, Ueber die Perspiration bei Hautkranken. Dermatol. Zeitschr. 1. 330. 1894.
29. O. Bieling, Ueber die Perspiration beim universellen Ekzem. Inaug.-Dissertation. Kiel 1894.

30. L. Reiß, Recherches sur la perspiration de la peau. Ann. de la dermat. et de syphil. **9**. 497. 1898. (3. Serie.).

31. O. Leichtenstern, Ein mittels Schilddrüseninjektion und Fütterung erfolgreich behandelter Fall von Myxoedema operativum. D. med. W. **19**. 1333. 1893. — E. Peiper, Untersuchungen über die Perspir. insensib. unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Wiesbaden, Bergmann, 1888.

32. Janssen, Die Hautperspiration beim gesunden Menschen und bei Nephritikern. D. Arch. klin. M. **33**. 334. 1883.

33. Schwenkenbecher, Ueber die Ausscheidung des Wassers durch die Haut von Gesunden und Kranken. D. Arch. klin. M. **79**. 29. 1904.

34. P. Linser und J. Schmidt, Ueber den Stoffwechsel bei Hyperthermie. D. Arch. klin. M. **79**. 514. 1904.

35. R. Stüve, Stoffwechseluntersuchung betreffend einen Fall von Pemphigus vegetans. Arch. f. Dermatol. u. Syph. **36**. 191. 1896; sowie Arbeiten aus d. Städt. Krankenhause Frankfurt a.M. 38. 1896. Frankfurt a.M, Mahlan u. Waldschmidt.

36. F. Radaeli, Ricerche sul ricambio materiale in un caso di Lichen ruber planus. Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle. **416**. 1901; sowie Pemfigo e pemfigoidi. Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle. **38**. 349. 1903.

37. S.S. Jakovleff, Beiträge zur Kenntnis des Stickstoffwechsels der Syphilitiker in der Eruptionsperiode. Inaug.-Dissert. St. Petersburg 1897 (russisch). — F. Radaeli, Ricerche sul ricambio materiale nella sifilide recente. Lo Sperimentale. **3**. 263. 1900; sowie Ricerche sul ricambio materiale nella sifilide recente. Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle. **35**. 412. 1900. — A. Cederkreutz, Beiträge zur Kenntnis des Stickstoffwechsels in der Frühperiode der Syphilis. Breslau 1902, Trewendt u. Granier. Dort findet sich die ganze Literatur.

38. Quinquaud, Compt. rend. **1890**. 729. Paris.

39. W. Burgsdorf, Grundlage der Lehre von der Pityriasis rubra und experimentelle Untersuchungen über den Stoffwechsel N-haltiger Produkte bei dieser Krankheit. B. klin. W. **40**. 151. 1903.

40. J. A. Grober, Ueber den wechselnden Rhodangehalt des Speichels, seine Ursachen beim gesunden und kranken Menschen. Arch. klin. M. **69**. 243. 1901. — M. Joseph, Ueber die Rhodanausscheidung im Speichel Sypilitischer. Arch. f. Derm. u. Syph. **70**. 49. 1904. — C. Meuse, Ueber die Schwankungen des Rhodankaliumgehaltes im Speichel. Arch. f. Tropen- u. Schiffshyg. **1903**. Nr. 7. Ref. Ctb. inn. M. **24**. 1217. 1903.

41. A. Mayer, Ueber die Menge des Rhodans im menschlichen Speichel und Harn bei Gesunden und in einigen Krankheitszuständen. D. Arch. klin. M. **79**. 209. 1904.

42. Bouchard, zit. bei Touton, Verhandl. d. Deutsch. derm. Ges. VI. Kongreß. S. 109.

43. Barthelemy, Aetiologie und Behandlung der Akne. 1896. Monatsh. f. Dermat. **9**. 1888. Vergl. auch Touton (42).

44. A. Blaschko, Autointoxikation und Hautkrankheiten. Berliner Klinik. **4**. 87. Berlin, Prag, Fischer.

45. Comby, zit. nach Blaschko. Berl. med. Ges. 17. Okt. 1894.

46. Funk und Grundzach, Ueber Urticaria infantum und ihren Zusammenhang mit Rhachitis und Magenerweiterung. Monatsh. f. prakt. Derm. **18**.

47. R. Mitour, Etude sur la nature et le traitement de la dyspepsie accompagnée d'acné. Thèse de Paris. **1896**.

48. R. Millon, Zur Aetiologie der gewöhnlichen Dermatosen des Kindesalters. La médecine infant. 15. III. 1894.

49. O. Lassar, Ernährungstherapie bei Hautkrankheiten. Derm. Zeitsch. **11**. 197. 1904.
50. H. Quincke, Ueber akutes umschriebenes Hautödem. Monatsh. f. prakt. Derm. **1882**. — W. Weintraud, Gastrointestinale Autointoxikationen. Lubarsch-Ostertag. **4**. 1. 1899.
51. A. Albu, Ueber die Autointoxikationen des Intestinaltraktus. 92. **1895**. Berlin. Aug. Hirschwald.
52. G. Singer, Ueber den sichtbaren Ausdruck und die Bekämpfung der gesteigerten Darmfäulnis. Wien. kl. W. **7**. 37. 1894. Sowie: Kritische Bemerkungen zur Lehre von der Autointoxikation. Wien. med. Presse. 28. März. 1897.
53. E. Freund, Ueber Autointoxikationserytheme. Wien. kl. W. **7**. 39. 1894.
54. A. Heveroch: Ueber das ursächliche Verhältnis der Darmfäulnis zu einigen Dermatosen. Wien. kl. W. **47**. 2029. 1897.
55. V. Janowsky, III. internationaler Dermatologenkongreß. London 1896. Diskussion. Ref. Annales de derm. et de syphil. 1108. 1896.
56. E. Gaucher et Desmoulière, Des troubles de la nutrition et de l'élimination urinaire dans le psosiasis. Journ. de physiol. et de pathol. gén. **6**. 703. 1904.
57. J. Jadassohn, Die Toxikodermien. Deutsche Klinik. 148. 1902. Urban u. Schwarzenberg. Wien.
58. O. Lassar, Praktische Notiz. Dermatol. Zeitschr. **4**. 150. 1897. Therapie der Gegenwart. 1899.
59. L. Brocq, La Presse médicale. **7**. 45. 1899. Zit. nach Roos u. Hinsberg. Ganze Literatur der Frage cf. K. Hedrich, Das Levuretin (eine völlig reine Trockenhefe) und die Saccharomykotherapie (Hefekur). D. Aerztezt. 49. **1904**.
60. E. Roos u. O. Hinsberg, Eine therapeut. wirksame Substanz aus der Hefe, Cerolin, Fettsubstanz der Hefe. Münch. med. W. **50**. 1196. 1903. — H. Quincke, Kongr. i. Med. 193. **1898**. Diskussion.
61. E. v. Koziczkowsky, Ueber den Einfluß von Diät und Hefekuren auf im Urin erscheinende enterogene Fäulnisprodukte. Zt. klin. M. **57**. 413. 1905.
62. B. Bendix, Zur Aetiologie der Urtikaria im Kindesalter. D. med. W. **29**. 105. V. 1903.
63. G. Lewin, Berl. Dermat. Ges. 3. Dezember 1897. — E. v. Leyden, Ueber das erste Stadium des Morb. Brightii und die akute oder frische Nephritis. Zt. klin. M. **3**. 161. 1881.
64. P. G. Unna, Vorlesungen über allgemeine Pathologie der Haut. Derm. Monatsh. **11**. 491. 1890. — Berliner, Beitrag zur Aetiologie und Therapie der Urtikaria. Derm. Zeitschr. **2**. 235. 1895. — A. Jarisch, Die Hautkrankheiten in Nothnagel's Spezieller Pathologie und Therapie. **24**. 1900. — O. Lassar, Ernährungstherapie bei Hautkrankheiten. Derm. Zeitschr. **11**. 197. 1904.
65. L. Philippson, Ricerche sperimentale sule Urticaria. Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle. 1899. — L. Philippson, Ueber das flüchtige Reizödem der Haut und sein klinisches Vorkommen. Arch. f. Dermat. u. Syphilis. **65**. 387. 1903.
66. L. Török und P. Hari, Experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der Urtikaria. Arch. f. Derm. u. Syphilis. **65**. 21. 1903.
67. L. Török u. B. Vas, Ueber den Eiweißgehalt des Inhaltes von Hautblasen. Festschr. für Kaposi. 439. 1900. cf. auch Török, Ueber das Wesen der sog. Angioneurosen der Haut. Arch. f. Derm. u. Syphilis. **53**. 243. 1900.
68. B. Frisko, Sulle dermatosi nelle autointossicazione e nelle intissicazione bacteriche sperimentali. Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle. **32**. 545. 1897. —
69. Lombroso, Die Lehre von der Pellagru. Aetiologische, klinische und prophylaktische Untersuchungen. Berlin 1898.

70. V. Babes u. E. Manicatide, Sur certaines substances specifiques produites par l'organisme des pellagreux. Academie des sciences. Juillet 1900.
71. L. Brocq, Le régime alimentaire dans les dermatoses. Festschr. für Lewin. 10. 1896. Berlin, S. Karger.
72. A. Jarisch, Die Hautkrankheiten, in Nothnagels Spez. Pathol. u. Ther. **24**. 447. 1900.
73. Veiel, Therapie der Akne. Verhandl. d. 6. Kongr. d. deutsch. derm. Gesellsch. 173. 1896.
74. A. Neisser, In der Diskussion zu dem Aknereferat Tanton's. Verhandl. des 6. Kongr. d. deutsch. derm. Gesellsch. 162. 1896.
75. Guinsbourg, Vegetabilische Diät bei chronischer Furunkulose. Annal. de thérap. dermatol. et syphil. III. Nr. 6. 1903. Ref. Monatsheft. **37**. 283. 1903, sowie Vegetarische Diät gegen chronische Furunkulose. Derm. Zeitschr.. **10**. 39. 1903.
76. E. Liefmann, noch nicht veröffentlicht, erscheint in Hofmeisters Beiträgen.
77. A. Borri, L'acidità urinaria in rapporto ad alcune dermopatie. Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle. **37**. 465. 1902.
78. L. Wickham, Soc. franç. de derm. et de syphil. Séance (v. 16. Nov. 1893.) Annal. de derm. et de syphil. **4**. 1183. 1893.
79. A. Desgrez et J. Ayrignac, Etude des échanges nutritifs dans les dermatoses. Journ. de physiol. et de path. gén. **7**. 1905.
80. R. v. Jaksch, Ueber die Verteilung der stickstoffhaltigen Substanz im Harn des kranken Menschen. Zt. klin. M. **47**. 1. 1902. — Weitere Mitteilungen über die Verteilung der stickstoffhaltigen Substanz im Harn des kranken Menschen. Zt. klin. M. **50**. 167. 1903.
81. M. Joseph, Ueber akutes umschriebenes Hautödem. B. klin. W. **27**. 77. 1890. — Roques, Troubles vasomoteurs à forme d'urticaire chez un malade atteint d'hémoglobinurie paroxystique a frigore. Annal. de derm. et de syphil. **9**. 412. 1898. — Wende, Acute circumscribed edema associated with hemoglobinuria. Journ. of cut. diseases. **1899**. Ref. Annal. de derm. et de syphil. **10**. 918. 1899.
82. F. Hoppe-Seyler, Ueber die Veränderungen des Blutes bei Verbrennungen der Haut. Zt. phys. Ch. **5**. 1. 1881; sowie Nachträgliche Bemerkungen über die Veränderungen des Blutes bei Verbrennungen der Haut. Ibidem. **5**. 344. 1881.
83. Max Schultze, Ein heizbarer Objekttisch und seine Verwendung bei Untersuchung des Blutes. Arch. f. mikr. Anat. **1**. 1. 1865.
84. L. v. Lesser, Ueber die Todesursachen nach Verbrennungen. Virchows Arch. **79**. 248. 1880.
85. Dohrn, Deutsche Zt. f. Chir. **60**.
86. L. Lichtheim, Periodische Hämoglobinurie. Volkmanns Sammlg. klin. Vorträge. **2**. 1147. Nr. 134.
87. Mac Call Anderson, Hydroea aestivale in two brothers complicated with the presence of hematoporphyrin in the urine. Brit. journ. of derm. **1898**. The scot. Med. and surg. Journ. **1897**. Ref. Monatsh. f. prakt. Derm. **16**. 160. 1898.
88. Franz Nagelschmidt, Psoriasis und Glycosurie. Inaug.-Diss. Berlin 1900.
89. N. F. Surveyor, A new disease with a specific urinary reaction. Lancet. **78**. 397. 1900. — Chatinière, Expériences sur la toxicité de l'urine des lépreux? Annal. de derm. et de syphil. **6**. 204. 1895.
90. Calderone, Tossicità dell urina e dell sangue dei leprosi. Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle. **32**. 569. 1897.
91. Fisichella, Sulla tossicità dell urina dei leprosi. Rif. Med. 350. 1893. Ref. Annal. **5**. 387. 1894.

92. Carrière et Gilbert, Toxicité urinaire dans la maladie de Werlhof. Annal. de derm. et de syphil. **8.** 796. 1897.
93. Pini, Ricerche chim. e speriment. in un caso di pemphigus veg. Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle. **33.** 354. 1898.
94. Oro e Mosca, Contributo allo studio della psoriasi. Giorn. ital. delle scienz. med. **1902.** Ref. Annal. de derm. **4.** 270. 1903.
95. P. Colombini, Primo ricerche sulla tossicità urinaria in alcune dermatosi. Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle. **32.** 230. 1897.
96. A. B. Griffith, Ptomaine extraite des urines dans l'eczéma. Compt. rend. 116. 1205. **1893.**
97. Tete et Vandame, Zit. nach H. Hallopeau, Toxines en dermatologie. Annal. de derm. et de syph. **8.** 854. 1897.
98. J. Soual, Sur la toxicité urinaire et la perméabilité rénale dans la syphilis. Journ. des mal. cutanées et syphil. **13.** 75. 1901.
99. Catiano, Zur Theorie der primären Todesursache bei Verbrennungen. Virch. Arch. **87.** 345. 1882.
100. S. Lustgarten, Zur Theorie der primären Todesursache bei Verbrennungen. Wien. klin. W. **4.** 528. 1891.
101. J. Kijanitzin, Zur Frage nach der Ursache des Todes bei ausgedehnten Hautverbrennungen. Virch. Arch. **131.** 436. 1896.
102. Ajello e Parascondolo, Ptomaine als Ursache des Verbrennungstodes. Wien. klin. W. **9.** 780. 1896.
103. W. Reiß, Beitrag zur Pathogenese der Verbrennung. Arch. f. Dermat. u. Syphil. Ergänzungsh. **25.** 141. 1893.
104. E. Spiegler, Kritisch-experimentelle Beiträge zum Studium des Verbrennungstodes. Wien. med. Blätter. **19.** 259. 1896.
105. E. Spiegler u. S. Fränkel, Zur Aetiologie des Verbrennungstodes. Wien. med. Blätter. **20.** 75. 1897.
106. Weidenfeld, Ueber den Verbrennungstod. Arch. f. Derm. u. Syph. **61.** **33.** **1902.**
107. E. Scholz, Ein Beitrag zur Frage über die Ursache des Todes bei Verbrennungen und Verbrühungen. Münch. med. W. **47.** 152. **1900.**
108. J. Soual, Sur l'augmentation du rapport de chlorures à l'urée dans les urines des syphilitiques. Journ. des mal. cutan. et syph. **13.** 79. 1901.
109. S. Grosz, Ueber Beziehungen einiger Dermatosen zum Gesamtorganismus. Wien. klin. W. **12.** 211. 1899.
110. L. Jacquet u. L. Portes, Troubles du chimisme sanguin et urinaire dans la pelade. Annal. de derm. et de syphil. **2.** 286. **1901,** sowie: La viciation hemourinaire dans la pelade. Journ. de derm. et de syph. **2,** 322. 1901; cf. auch Jacquet, Nature et traitement de la pelade. Annal. de derm. et de syph. **1.** 584. 1900. 4. série.
111. Campana u. Condelli, Clinica dermosifilopath. della reg. univ. di Roma. **1903.** H.3.
112. F. Soetbeer, Ueber Phosphaturie. Jahrb. Kinderhk. **56.** 1. **1902.**
113. H. Schlesinger, Ueber die Beeinflussung der Blut- und Serumdichte durch Veränderung der Haut und durch externe Medikationen. Virchows Arch. **130.** 145. 1892.
114. Baradue, Des causes de la mort à la suite des crûtures superficielles. Paris 1862.
115. H. v. Tappeiner, Ueber Veränderung des Blutes und der Muskeln nach ausgedehnter Hautverbrennung. Ctb. med. Wiss. **19.** 385. 1881.
116. A. Hock, Ueber Pathogenese des Verbrennungstodes. Wien. med. W. **43.** 737. 1893; sowie Wien. derm. Ges. Sitzung vom 11. Januar 1893.

117. N. Valerio, L'istotonia, la densità, l'alcalinità e l'emoglobina del sangue dei sifilitici in rapporto coi chloruri avanti e durante la cura mercuriale. Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle **31**. 437. 1896. Sowie: L'istotonia, la densità, l'alcalinità e l'emoglobina del sangue dei sifilitici in rapporto coi chloruri avanti e durante la cura di joduro di potassio. Siena 1896. Ref. Giorn. ital. **31**. 531. 1896.
118. G. Verrotti, Ematologia della sifilide con speciale riguardo alla diagnostica delle lesioni chirurgici di dubia natura. Giorn. intern. delle scienz. med. Napoli. **9—10**. 1900.
119. E. Dacco, Ricerche ematologiche in alcune dermatosi. Giorn. ital. delle mal. ven. e de pelle. **38**. 405. 1903.
120. J. Winiarski, Blutuntersuchungen bei der Lepra. St. Petersburg med. W. **17**. 365. 1892.
121. T. Okamura, Ueber Blutbefunde bei Xeroderma pigmentosum. Arch. f. Derm. u. Syphil. **51**. 87. 1900.
122. M. Kaposi, Sitzung der K. K. Gesellsch. der Aerzte in Wien. 27. Januar 1893.
123. Jourdanet, Pityriasis rubra chron. gravis. Annal. de derm. et de syph. **1**. 1067. 1900.
124. Neumann, Wien. derm. Gesellsch. Sitzung 9. März 1892.
125. Zelenew, Quantité d'hémoglobine des globules blancs et rouges chez les psoriasiques. Journ. de méd. militaire. Ref. Annal. de derm. et de syphil. **5**. 880. 1894.
126. E. Giorgi, Ricerche ematologiche nella blenorragi. La clin. mod. ital. **1903**. Nr. 8. Ref. Fol. haemat. **1**. 171. 1904. Vergl. auch Eugenio, Ricerche ematologiche nella blenorrhagia. Clin. med. ital. **1903**. Nr. 7.
127. J. Essertau, Contribution à l'étude microscopique du sang et du pus dans l'urétrite blenorrhagique. Thèse de Bordeaux. 1902/1903. Nr. 54.
128. Ponfik, Ueber die plötzlichen Todesfälle nach schweren Verbrennungen. B. klin. W. **14**. 672. 1877. — Lesser, Ueber Todesursachen bei Verbrennungen. Virch. Arch. **79**. 248. 1880. — Silbermann, Untersuchungen über die Krankheitserscheinungen und Ursachen des raschen Todes nach schweren Hautverbrennungen. Virch. Arch. **119**. 488. 1890. — Welti, Ueber die Todesursache nach Hautverbrennungen. Ziegler's Beitr zur Path.-Anat. u. zur allg. Path. **4**. 519. 1889. — Vergl. auch Kundrat, Sitzung d. Wien. derm. Gesellsch. **11**. 1. 1893. — Salvioli, Ueber die Todesursachen nach Verbrennung. Virch Arch. **125**. 364. 1891. — Klebs, Handbuch der pathologischen Anatomie. 1868. Wien. med. Jahrb. **16**. 37. 1868. — W. Bieganski, Ueber die Blutveränderung infolge von Syphilis und Quecksilber. Ref. N. T. **13**. 345. 1891. Przeglad Lekarski. **19**. Nr. 29, 30, 31. Sowie: Ueber die Veränderungen des Blutes unter dem Einfluß von Syphilis und pharmakologischen Gaben von Quecksilberpräparaten. Arch. f. Derm. u. Syph. **24**. 43. 1892.
129. Wilbuszewicz, De l'influence des préparations mercurielles sur le richesse du sang en globules rouges et en globules blanchs. Arch. de phys. norm. et path. **6**. 509. 1874. — Ricord, Traité pratique des mal. vénéréennes. 1838. — Gaillard, De l'action du mercure sur le sang chez les syphilitiques et les anémiques. Gaz. des hôp. Nr. 74. **1885**. — Keyes, The effect of small doses of mercury in modifying the number of the red blood corpuscles in syphilis. The americ. Journ. of the med. scienc. **1876**.
130. R. Virchow, Die krankhaften Geschwülste. **2**. 419, 420. 1869. — Jawein, Thèse de St. Pétersbourg. 1896. — Lezius, Blutveränderung bei der Anämie der

Syphilitischen. Dorpat 1889. — Konried, Ueber quantitative Veränderungen der Bestandteile des Blutes bei Syphilis. II. internat. Derm.-Kongr. Wien 1892. — W. Reiß, Ueber die im Verlauf der Syphilis vorkommenden Blutveränderungen in Bezug auf die Therapie. Arch. f. Derm. u. Syphil. **32**. 207. 1895. — Carl Dehio, Blutuntersuchung bei der durch Syphilis bedingten Anämie. Petersb. med. W. **16**. 1. 1891. — E. Dacco, Ematologie della sifilide. Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle. **4**. 407. 1892. — Luigi d'Amore, Klinische Beiträge zur Hämochromometrie und Spektroskopie als diagnostisches Hilfsmittel und Kontrolle der therapeutischen Erfolge der Jod-Quecksilberbehandlung. Intern. klin. Rundsch. **1892**. Nr. 25. — F. Radaeli, Sul modo di compertarsi dei globul. biarchi nella sifilide. Dal policlinico. Giugno 1896. Ref. Giorn. ital. **31**. 530. 1896. — Wl. Bieganski, Ueber die Veränderungen des Blutes unter dem Einfluß von Syphilis und pharmakologischen Gaben von Quecksilberpräparaten. Arch. f. Derm. u. Syph. **24**. 43. 1892. — Antse, Des modifications morpholog. du sang dans la syphilil. Soc. russie de syph. et de derm. 26. Jan. 1891; cf. Annal. de derm. et de syph. **2**. 237. 1891. — J. Loos, Die Anämie bei hereditärer Syphilis. Wien. klin. W. **5**. 291. 1892.

131. M. Smirjagin, Die Blutveränderungen in der Spätperiode der Syphilis. Russ. Zeitschr. f. Derm. u. ven. Krankh. Monatsh. **32**. 569. 1901.

132. M. Oppenheim u. G. Löwenbach, Blutuntersuchung bei konstitutioneller Syphilis unter dem Einfluß der Quecksilbertherapie mit besonderer Berücksichtigung des Eisengehalts. D. Arch. klin. M. **71**. 425. 1901. — Sabrazès und L. Matthis, Note sur l'état du sang dans la syphilis, le tabes et la paralyse générale. Journ. des mal. cut. et syph. **14**. 7. 1902.

133. Stoukovenkoff, De la chloroanémie syphil. et mercurielle. Annal. de derm. et de syphil. **3**. 924. 1892.

134. J. H. Rille, Veränderung des Blutes bei Syphilis und einigen Dermatosen. Vortrag auf dem II. intern. dermat. Kongr. Wien 1893, sowie Wien. klin. W. **6**. 155. 1893 (über mophol. Veränderung des Blutes bei Syphilis und einigen Dermatosen).

135. Neumann u. A. Konried, Eine Studie über die Veränderungen des Blutes infolge des syphilitischen Prozesses. Wien. klin. W. **6**. 340. 1893.

136. L. Feuerstein, Ueber die sog. Justus'sche Hämoglobinprobe bei Syphiliskranken. Arch. f. Derm. u. Syph. **67**. 363. 1903.

137. Hans Vörner, Ueber Blutplättchenbefunde im Blute von Syphilitikern und ihre Bedeutung. D. med. W. **28**. 897. 1902. Vergl. Losdorfer, K. k. Ges. der Aerzte Wiens. Sitz. v. 27. April 1900. Wien. klin. W. **13**. 413. 1900.

138. F. Samberger, Zur Pathogenese der syphilitischen Anämie und des syphilitischen Ikterus. Arch. f. Derm. u. Syph. **67**. 89. 1903.

139. J. Justus, Die Differentialdiagnose der Syphilis mit Hilfe der Hämoglobinbestimmung. Festschr. f. Kaposi. Arch. Derm. u. Syph. 494. **1900**. Ueber Blutveränderungen durch Syphilis und Quecksilber mit besonderer Berücksichtigung ihrer diagnostischen Verwertung. D. Arch. klin. M. **75**. 1. 1903. Ueber die durch Syphilis bedingten Blutveränderungen in Hinsicht ihrer diagnostischen und therapeutischen Bedeutung. Virchows Arch. **140**. 91. 1895, und **148**. 533. 1897. Die übrigen zahlreichen Veröffentlichungen zitiert bei Feuerstein.

140. David H. Jones, A critical Study of the Justus Blood-test in Syphilis. New York med. Journ. **71**. 513. 1900. — Cabot und Martin, The Justus test in Syphilis. Boston med. and surg. Journ. 6. April 1899. Ref. Monatsh. **31**. 455. 1900. — H. M. Christian und O. H. Förster, Die Justus'sche Probe bei Syphilis. Anwendung derselben bei 29 Fällen. (Arch. Med. Mag. Nov. 1900.) Ref. Monats-

hefte. 32. 370. 1901. — Henry Tucker und W. E. Huger, Der Wert der Justusschen Probe, nebst einer Statistik. Phil. med. Journ. 6. 10. Mai 1902.

141. J. Zappert, Ueber das Vorkommen der eosinophilen Zellen im menschlichen Blute. Zt. klin. M. 23. 227. 1893.

142. W. Peter, Untersuchungen über das Vorkommen der eosinophilen Zellen bei Syphilis und Hautkrankheiten. Dermat. Zeitschr. 4. 669. 1897.

143. Grigorescu u. P. Galasescu, Die Hämatologie der Pellagra. Spitalul. 1903. 19—20/21. Ref. Folia haemat. 1. 172. 1904. — E. Neusser, Hämatologische Mitteilungen. Wien. klin. W. 5. 41. 1892. — Gollasch u. Lukasiewicz, zit. bei Neusser.

144. E. Leredde, Contribution à l'étude histologique du mycosis fongoide. Ann. de derm. et de syphil. 5. 509. 1894. III. Serie. — E. Leredde u. Lafitte, Nouvelles études sur un cas de mycosis fongoide. Ibidem. 9. 69. 1898. III. Serie. — G. Allgeyer, Mycosis fungoides und Leucocytosis lymphatica. Arch. scienc. med. 25. 235. 1901. — Bensaude, zit. bei Sereni, cf. Nr. 145.

145. P. Fabre, Sur le mycosis fongoide. Gaz. méd. de Paris. 1884. Nr. 5. Zit. bei S. Sereni. — Lukasiewicz, Ueber das erste und zweite Stadium der Alibertoshen Dermatose (Mycosis fungoides). Arch. f. Dermatol. u. Syph. 37. 141. 1896. — Wolters, Mycosis fungoides. Bibl. med. Abt. D. II. H. 1. Stuttgart 1899. Erwin Nägele. — S. Sereni, Mycosis fungoides. Dermatol. Zt. 11. 41. 1904. Ausführl. Literaturverzeichnis.

146. E. Becker, Hämatologische Untersuchungen. D. med. W. 26. 558. 1900. — Antse, Des modifications morph. du sang dans la syphil. Soc. russ. de Syphilogr. cf. de Derm. 1. 261. 1891. Ref. Annal. de derm. et de syph. 2. 237. 1891. II. Intern. Kongr. f. Derm. u. Syph. 723. 1892. Ueber morphologische Veränderungen des Blutes bei Syphilis und einigen Dermatosen.

147. Canon, Ueber eosinophile Zellen und Mastzellen im Blute Gesunder und Kranker. D. med. W. 18. 206. 1892. — Gute Literaturübersicht s. K. Meyer, Die klinische Bedeutung der Eosinophilie. Berlin 1905. S. Karger.

148. P. Reckzeh, Das Verhalten der weißen Blutkörperchen, besonders der eosinophilen Zellen bei einigen Erkrankungen der Haut, des Blutes und Infektionskrankheiten. D. Arch. f. klin. M. 77. 316. 1903.

149. E. Leredde, Etude du sang chez psoriasis au point de vue des eosinophiles. Annales. 8. 213. 1897.

150. J. Jadassohn, III. Internat. Kongr. f. Dermatol. u. Syph. London. 4.—8. Aug. 1896. S. 69. Diskussion s. Annal. de derm. et de syph. 7. 1108. 1896.

151. E. Leredde, La dermatose de Duhring. Gaz. des hôp. 1898. — Sur une hématodermite d'origine toxique. Annal. de derm. et de syph. 9. 1016. 1898. — Nouvelle note sur les caractères anatomiques de la malad. de Duhring. Ibidem. 7. 846. 1896. — Lesions de la peau et du sang dans la dermatite pustuleuse en foyers à progression excentrique. Ibidem. 8. 1138. 1897. — E. Leredde und Pautrier, Hémodiagnosis dans un cas de dermatose de Duhring fruste. Ibidem. 3. 527. 1902. — E. Leredde, Dermatose de Duhring. Ibidem. 10. 711. 1899. — Etude sur le pemphigus foliace de Cazenave. Ibidem. 10. 601. 1899. — Valeur nosologique de l'éosinophilie et de l'élimination de cellules eosinophiles par la peau. Ibidem. 10. 355. 1899. — Histo-hämatologische Untersuchungen eines Falles von Hallopeau'scher Dermatitis. Die Beziehungen dieser Krankheit zur Derm. herpetit. Duhring und zum Pemphig. vegetans. Monatsh. f. prakt. Dermat. 27. 381. 1898. — Sur une hématodermite d'origine toxique. Presse méd. 1898. Ebendas. 29. 136. 1899.

152. E. Leredde et Perrin, Anat. path. de l'herpes gestationis et de la dermatite herpetif. Ann. de derm. et de syph. **6**. 222. 1895.

153. L. Brocq, Ibidem. **10**. 250. 1899. Diskussion. — Darier, Dermatite herpetiforme. Ibidem. **7**. 842. 1896. — M. Truffi, Intorno alla presenza di globuli bianchi a granulazione eosionofile in alcune mal cutane. Giorn. ital. della mal ven. e della pelle. **33**. 757. 1898. — Wende u. Pease, A case of dermatitis herpetiformis illustrating an unusual pustular variety of the disease. Journ. of cut. and genito urinary diseases. **19**. 171. 1901. — Megnet et Pehu, De la dermatite herpetiforme de Duhring-Brocq chez l'enfant. Annal. de derm. et de syph. **4**. 893. 1903.

154. Gaucher et Claude, Reflexion à propos d'un cas de derm. herpetiforme sur la nature de cette affection. Ibidem. **7**. 1058. 1896. — Gaucher, Barbe et Claude, Dermatite herpetiforme (Etude micr. et chim.). Ibidem. **6**. 567. 1895. — H. Hallopeau, Sur un cas de derm. herpetiforme sans éosinophilie. Ibidem. **10**. 247. 1899. — J. Jaddassohn, III. Intern. Kongr. für Dermatologie und Syphilis. London. 4.—8. Aug. 1896. Ibidem. **7**. 1108. 1896. — M. Kaposi, Ueber den gegenwärtigen Stand der Lehre vom Pemphigus. Verhandl. des V. Kongr. d. Dermat. Ges. **5**. 13. 1896.

155. Bettmann, Ueber das Verhalten der eosinophilen Zellen in Hautblasen. Münch. med. W. **45**. 1229. 1898. — E. Gaucher et R. Bensaude, Sur un cas de lèpre avec granulomes lepreux miliaires généralisés, lésions de la muqueuse nasopharyngienne et de l'oreille moyenne et poussée lepreuse aignë erysipelatoide. Annales de derm. et de syph. **7**. 204. 1896.

156. P. Ehrlich, Die Anämie, in Nothnagel's Handb. d. spez. Path. u. Ther.

157. Hölscher, Ueber die Beziehungen zwischen Psoriasis und Asthma. Inaug.-Diss. Kiel. 1893. — C. von Noorden, Beiträge zur Pathologie des Asthma bronch. Zeitschr. f. klin. Med. **20**. 98. 1892.

158. E. Leredde, Etude sur le pemphigus foliace de Cazenave. Ann. de derm. et de syph. **10**. 601. 1899. — E. Leredde, Lésions sanguines dans l'urticaire. Ibidem. **10**. 403. 1899.

159. Tschlenow, Die Veränderungen der Alkaleszenz des Blutes bei einigen Hautkrankheiten. Venerolog.-Dermatol. Ges. zu Moskau und Wratsch. 248. 1898. Ref. Monatsh. **26**. 310. 1898, sowie Ann. de derm. et syph. **10**. 194. 1899.

160. E. Dacco, Ricerche ematologiche in alcune dermatosi. Eczema, psoriasi, dermatide efoliativa dermatosi a tipo bolloso. Lichen ruber planus, Prurigine d'Hebra, Acne volgare, Lupus volgare, Sarcoma di Kaposi. Giorn. ital. delle mal ven. e della pelle. **38**. 405. 1903.

161. A. Jolles und M. Opppenheimer, Ueber den Eiweißgehalt des Blutes Syphilitischer. Zt. Heilk. **24**. 1903. — E. Quinquaud, Des variations de la toxicité du serum sanguin dans les affections cutanées. Société de derm. Mai 1893. Ann. de derm. et de syph. **4**. 619. 1893.

162. M. M. Dietrichs, Ueber die Ursachen der Erscheinungen nach ausgedehnten Verbrennungen des tierischen Organismus und ihre Behandlung. Russ. Arch. f. Chir. **1903**. Ref. Ctb. Chir. **31**. 95. 1904.

163. K. Kreibich, Ueber einige serodiagnostische Versuche. Wien. kl. W. **15**. 699. 1902.

164. F. Hamburger u. B. Moro, Ueber die biologisch nachweisbaren Veränderungen des menschlichen Blutes nach der Seruminjektion. Wien. klin. W. **16**. 445. 1903.

165. Rostoski, Verhandlungen der physikal.-mediz. Gesellsch. zu Würzburg. N. F. **35**. — C. Oppenheimer u. L. Michaelis, Mitteilungen über Eiweißpräzipitine. Arch. f. Anat. u. Phys. Physiol. Abt. Suppl. **1902**. 436.

166. Francioni, La Malattia da Siero. Lo Sperimentale. **1904**. 767. — Marfan et Le Ploy, Recherches sur la pathogénie des accidents sérotherapeutiques. Extrait des bulletins et mémoires de la société médicale des hôpitaux de Paris séance de 24. 3. et 19. 5. — Pirquet u. Schick, Die Serumkrankheit. Leipzig und Wien. 1905. Franz Denticke.

167. Hayem, Du purpura. Presse méd. **1895**. 223.

168. E. Bensaude, Absence du retraction du caillot sanguin et de transsudation du serum dans les diverses variétés du purpura haemorrhagica. Soc. méd. des hôp. de Paris. Ann. de derm. et de syph. **8**. 788. 1897.

169. Sicard, Caractère relatif au serum sanguin dans certaines variétés de purp. haemorrh. Soc. de biol. 1. 7. 1899. Ibidem. **10**. 1000. 1899.

170. Apert, Le purpura, sa pathogenie et celle de ses diverses variétés cliniques. Thèse de Paris. 18. 2. 1897.

171. Allacia, Recherches haematol. sur la purpura. Rivista di clin. pediatr. **10**. 1903. Ref. Fol. haematol. **1**. 33. 1904.

172. Th. Spietschka, Ueber einen Blutbefund bei Purp. haemorrh. Arch. f. Derm. u. Syph. **23**. 265. 1891.

173. Lenoble, Les purpuras et leurs modalités cliniques d'après leur formale sanguin. Ann. de derm. et de syph. **3**. 1097. 1902.

174. Riehl, Ueber Leucaemia cutis. Bericht des II. Internat. dermatol. Kongresses. S. 156. 1892.

175. Bisiadecki, Leukämische Tumoren der Haut und des Darmes. Wien. med. Jahrbücher. **1876**. — C. Hochsinger u. E. Schiff, Ueber Leucaemia cutis. Arch. f. Derm. u. Syph. **19**. 779. 1887. — F. Pinkus, Ueber die Hautveränderungen bei lymphatischer Leukämie und bei Pseudoleukämie. Ebenda. **50**. 37. 1899. — Nekam, Ueber die Leukämie. Erkrankung der Haut. Hamburg u. Leipzig. 1899. Voss. — A. Jarisch, Hautkrankheiten, in Nothnagels Handb. f. Pathologie. Wien. 1900. Alf. Hölder.

176. E. Wagner, Prurigo bei lymphatischer Anämie. D. Arch. klin. M. **38**. 199. 1886. — M. Joseph, Pseudoleucaemia cutis. D. med. W. **15**. 946. 1889.

177. Arning, Ein Fall von Pseudoleukämie mit multiplen Haut-, Schleimhaut- und Muskeltumoren. Verhandl. d. III. Kongr. der Deutsch. derm. Gesellsch. 1891. **2** u. **3**. 203. 1892. — P. G. Unna, Leukämie und Pseudoleukämie, Histopathol. — J. Fröhlich, Ein seltener Fall von Pseudoleukämie. Wien. med. W. **43**. 285. 1893.

178. W. Peter, Ueber Pityrisais rubra und die Beziehungen zwischen Hautkrankheiten und Pseudoleukämie. Dermat. Zt. **1**. 345. 1894.

179. A. Wassermann, Lymphämie und Hauterkrankungen. Dermat. Zt. **1**. 489. 1894.

180. M. Kaposi, Ueber eine neue Hautkrankheit Lymphodermia perniciosa. Wien. med. Jahrb. 129. **1885**.

181. Paltauf, Ueber lymphatische Neubildung der Haut. Bericht des III. Internat. Derm.-Kongr. in Wien. **1892**. 114.

182. A. Buschke, Ueber Prurigo lymphatica. D. med. W. **28**. 837. 1902. — Funk, Ueber chlorotische Dermatosen. N. F. Monatshefte. **28**. 551. 1899.

183. A. E. Wright, On the treatment of haemorrhages and urticarias which are associated with deficient blood-coagulability. Lancet. **74**. 153. 1896; sowie On the association of serous hamorrhages with conditions of defective blood-coagulability. 74, 807. 1896; sowie The exaltation and reduction of blood coagulability by therapeutic measures. Lancet **14**. X. 1905.

184. Bruno Glaserfeld, Welche Beziehungen bestehen zwischen Haut- und Nierenkrankheiten. Inaug.-Dissertation. München 1904. — Lassar. Ueber Erkältung.

Virchows Arch. **79**. 168. 1880. — Ueber den Zusammenhang von Hautresorption und Albuminurie. Virchows Arch. **77**. 157. 1879. — Ueber den Zusammenhang von Hautödem und Albuminurie. Virchows Arch. **72**. 132. 1878. — H. Hübner, Ueber Albuminurie bei Skabies. Zt. klin. M. **55**. 549. 1904.

185. E. v. Leyden, Ueber das erste Stadium des Morbus Brightii und die akute oder frische Nephritis. Zt. klin. M. **3**. 161. 1881.

186. R. Liveing, Sacharine urine in chronic. eczema. Lancet. **59**. 411. 1881. — C. Bruhns, Mehrere Fälle von acuter Nephritis bei Ekzem. B. klin. W. **32**. 606. 1895. — Agnes Bluhm, Zur Aetiologie des Morbus Brightii. D. Arch. klin. Med. **47**. 193. 1891. — S. Pechkranz, Albuminurie und akute diffuse Nephritis im Verlaufe einiger Hautkrankheiten (Skabies, Ekzem). Wiener med. W. **49**. 2369. 1899.

187. Salvioli, zit. nach Bruhns, Contributo alla pathologia dei Reni I Glomerulo nefrite consecutiva ad eczeme impetiginosa diffuse della pelle etc. Arch. par la scienze mediche. Vol. III. Fasc. IV. Virchow-Hirsch J. B. **1879**.

188. Lecorché und Talamon, zit. nach Cesarini (189).

189. Cesarini, Sulle dermatosi albuminuriche. Giorn. ital. delle mal ven. e della pelle. **36**. 77. 1901.

190. Perrin, De la dermatose de Duhring au cours de la grossesse. Ann. de derm. et de syph. **6**. 936. 1895. — A. Vilenski, De l'insuffisance rénale dans la dermatite de Duhring. Thèse de Paris. **27**. II. 1895.

191. Müller, Ein Fall von Nephritis bei Impetigo contagiosa. Jahrb. Kinderhk. **31**. 64. 1890.

192. H. Senator, Ueber physiologische und pathologische Albuminurie. D. med. W. **30**. 1833. 1904. — Rubens, Ein Fall von akutem umschr. Oedem mit orthorat. Albuminurie. Münch. med. W. **52**. 854. 1905.

193. E. Welander, Klinische Studien über Nierenaffektionen bei Syphilis. Arch. f. Derm. u. Syph. **37**. 91, 323. 1896.

194. H. Senator, Die Erkrankungen der Niere. II. Aufl. Wien 1902.

195. J. J. Karvonen, Die Nierensyphilis. Derm. Zt. **7**. 37. 1900.

196. E. Schwimmer, Ueber das Vorkommen der Albuminurie bei luetischen Affektionen. Wien. med. W. **42**. 1913. 1892.

197. Petersen, Albuminurie bei Syphilis. X. Internat. med. Kongr. zu Berlin **1890**. Sekt. f. Derm. u. Syph. Ref. Derm. Monatsh. **11**. 282. 1890.

198. Descoust, De l'albuminurie survenante dans le cours des accidents secondaires dans le syphilis. Thèse de Paris. **1878**.

199. E. Hoffmann und E. Salkowski, Ueber Nephritis syphilitica acuta praecox mit enormer Albuminurie. B. klin. W. **39**. 113, 166, 190. 1902.

200. Fürbringer, Ueber Albuminurie durch Quecksilber und Syphilis. IV. Kongreß inn. Med. Wiesbaden **1884**. — E. Welander, Ueber Albuminurie und Zylindrurie durch Syphilis. Ref. Monatsh. **15**. 45. Nord. med. Arch. **23**. Nr. 29.

201. Ott, Ueber Nukleoalbuminurie im menschlichen Harn. Zt. Heilk. **16**. 177. 1895. — Balzer et Jacquinet, Manifestations rénales de l'infection blennorrhagique. Sem. méd. **13**. 411. 1893.

202. Balzer et Souplet, Nouvelle contribution à l'étude de l'albuminurie compliquante les phases aigues de la blennorrhagie. Ref. Monatsh. **1894** (1893); sowie Ann. de derm. et de syph. **1892**. Monatsh. **15**. 146.

203. B. Goldberg, Ueber Albuminurie bei Blennorrhoe. Derm. Monatsh. **23**. 405. 1896.

204. L. Merck, Dermatoses albuminuricae. Arch. Derm. u. Syph. **48**. 469. 1898.

205. Djoritch, Sueurs d'urée en général et dans la maladie de Bright en particulier. Thèse de Paris. **1895**.
206. C. v. Noorden, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. 160. Berlin 1898. Aug. Hirschwald.
207. S. Groß, Ueber Beziehungen einiger Dermatosen zum Gesamtorganismus. Wien. klin. W. **12**. 211. 1899. — F. Nagelschmidt, Psoriasis und Glykosurie. Inaug.-Diss. Berlin 1900; sowie B. klin. W. **37**. 31. 1900. — H. Strauß, Ueber neurogene und thyreogene Glykosurie. D. med. W. **23**. 275. 1897. — K. Grube, Ueber Psoriasis (Schuppenflechten) in Zusammenhang mit Gicht und Diabetes. B. klin. W. **34**. 1134. 1897.
208. Walter Pick, Psoriasis und Glykosurie. B. klin. W. **39**. 50. 1902.
209. M. Kaposi, Hauterkrankungen bei Diabetikern. Dermatosis diabetica. Wien. med. W. **34**. 1. 1884.
210. P. Colombini, Pentosurie und Xanthoma diabeticorum. Monatsh. f. prakt. Derm. **24**. 129. 1897.
211. A. Sibirski, Ueber die Hautveränderungen bei Typhus abdominalis. Russ. Zt. f. Derm. u. ven. Krankh. Jahrg. I. **1901**. Ref. Monatsh. f. prakt. Derm. **32**. 403. 1901.
212. W. Anschütz, Ueber den Diabetes mit Bronzefärbung der Haut, zugleich ein Beitrag zur Lehre von der allgemeinen Hämochromatose und der Pankreasschrumpfung. D. Arch. klin. Med. **62**. 411. 1899.
213. M. Rabé, Pathogénie du diabète broncé. Presse méd. **1902**. Nr. 16. — Caramanos, Des cachexies pigmentaires et en particulier des cachexies pigmentaires diabétiques et alcooliques. Thèse de Paris. 1897. — A. Murri, Ueber Bronzediabetes. Wien. klin. Rundschau. **1901**. Nr. 20. — O. Hess und E. Zurhelle, Klinisch und pathologisch-anatomische Beiträge zum Bronzediabetes. Zeitschr. f. klin. Med. **57**. 344. 1905. — O. Hess, Marburger med. Gesellsch. B. klin. W. **41**. 1231. 1904. — W. Osler, Clinical remarkson hypertrophie cirrhosis of the liver with bronting of the skin: Hemochromatosis. Brit. med. Journal. 1595. **1899**.
214. Richardière, Cirrhosis hepatica mit Melanodermie. Union méd. Dec. 1895. Ref. Derm. Monatsh. **23**. 253. 1896. — B. Kreissl, Hämochromatosis der Haut und Bauchorgane bei idiopathischer Hautatrophie mit Erythrodermie. Arch. f. Derm. u. Syph. **72**. 227. 1904.
215. Gigot-Suard, zit. bei Blaschko, Autointoxikationen und Hautkrankheiten. Berl. Klin. H. **87**. 15. 1895.
216. Quinquaud, Les éruptions consécutives à l'ingestion de l'acide urique. Die Hautausschläge der Harnsäurediathese. Annal. de derm. **1**. 121. 1890.
217. G. Lewin, II. Kongreß der Deutschen derm. Gesellsch. 1892.
218. Tommasoli, L'origine alloxurique de l'eczema. Annal. de derm. et de syph. **1**. 801. 1900; sowie Ueber autotoxische Keratodermitenden. Hamburg u. Leipzig 1893.
219. Bazin, Leçons theorétiques et cliniques sur les affections cutanées de nature arthritique et dartreuse. II. édition. 344. 1868. — Hardy, Traité pratique et descriptif des maladies de la peau. Paris. 753. 1886. — L. Brocq, Traitement des maladies de la peau. 149. 1890. — Gaucher, Pathogénie et metastase de l'eczème particulièrement chez les enfants. Congr. intern. Paris. 538. 1889; sowie Leçons sur les maladies de la peau. Tome II. Paris. 1898.
220. M. B. Schmidt, Ueber die Altersveränderungen der elastischen Fasern in der Haut. Virch. Arch. **125**. 239. 1891.
221. P. G. Unna, Basophiles Kollagen, Kollastin und Kollacin. Monatsh. f. prakt. Derm. **19**. 465. 1894. — Elastin und Elacin. Ibidem. **19**. 397. 1894.

222. F. Krzystalowicz, Inwieweit vermögen alle bisher angegebenen spezifischen Färbungen des Elastins auch Elacin zu färben. Monatsh. f. prakt. Derm. **30**. 265. 1900. — P. G. Unna, Die Histopathologie der Hautkrankheiten. 1007. 1894. Myxödem. Aug. Hirschwald, Berlin.
223. M. Dreysel u. P. Oppler, Beiträge zur Kenntnis des Eleidins in normaler und pathologisch veränderter Haut. Arch. f. Derm. u. Syph. **30**. 63. 1895. — P. Ernst, Ueber Hyalin, insbesondere seine Beziehung zum Kolloid. Virch. Arch. **130**. 377. 1892. — Ueber die Beziehungen des Keratohyalins zum Hyalin. Ibidem. **130**. 279. 1892.
224. P. L. Bosellini, Dei glicogeno cutaneo nelle dermatosi. Giorn. ital. delle mal. ven. e della pelle. **37**. 566. 1902; sowie Beitrag zum Studium des Glykogens in der Haut bei Hauterkrankungen. Arch. f. Derm. u. Syph. **61**. 195. 1902.
225. P. G. Unna, Histopathologie der Hautkrankheiten. 231. 1894.
226. Greciet, Contribution à l'étude de la sécrétion sébacée. Annal. de derm. et de syph. **4**. 1242. 1893. 3. Serie.
227. Arnozan, De la repartition des sécrétions graisses normales à la surface de la peau. Annal. de la derm. et de syph. **3**. 1. 1892. 3. Serie.
228. P. Linser, Ueber den Hauttalg beim Gesunden und bei einigen Hauterkrankungen. D. Arch. klin. Med. **80**. 201. 1904.
229. Wilhelm Knöpfelmacher, Untersuchungen über das Fett im Säuglingsalter und über das Fettsklerom. Wien. klin. W. **10**. 228. 1897; sowie Jb. Kindhk. **45**. 177. 1897. — Knöpfelmacher u. Lehndorff, Das Hautfett im Säuglingsalter. Zt. exper. Pathol. **2**.
230. Langer, Monatsh. f. Chem. **2**. 382.
231. Weber, Sklerodermie. Korrespondenzbl. f. Schw. Aerzte. 1878. — Jeanne, Sur une maladie peu connue, caractérisée par des concrétions phosphatiques sous cutanées. Bull. et mémoire de la soc. anat. de Paris. **1900**. — Morell u. Lavallée, Goutte et arthritisme. Revue de thérapeutique. **1901**. — Riehl, Ein Fall von Verkalkung der Haut. M. med. W. 49. 164. **1902**. — v. Tannenhain, Zur Kenntnis des Pseudoxanthoma elasticum. Wien. klin. W. **1901**.
232. H. Wildbolz, Ueber Bildung von phosphorsauren und kohlensauren Konkrementen in Haut und Unterhautgewebe. Arch. f. Derm. u. Syph. **70**. 435. 1904. — F. Lewandowsky, Ueber subkutane und periartikuläre Verkalkungen. Virch. Arch. **181**. 179. 1905.
233. L. Merck, Ein Fall von Phosphatidrosis. Wien. klin. W. **16**. 1091. 1903.
234. Adamkiewicz, Die Ausscheidungswege des Jodkaliums beim Menschen. — P. Guttmann, Bromreaktion des Inhalts von Aknepusteln nach längerem Bromkaligebrauch. Virch. Arch. **74**. 1878.
235. A. Jarisch, Die Hautkrankheiten in Nothnagels Handbuch der Path. u. Ther. **1900**. 127. Wien 1900; cf. Hölder.
236. K. Herxheimer, Ueber Chlorakne. M. med. W. **46**. 278. 1899.
237. W. Lehmann, Ueber Chlorakne. Arch. f. Derm. u. Syph. **77**. 265. 1905.
238. Franz Samuely, Ueber die aus Eiweiß hervorgehenden Melanine. Hofmeisters Beitr. **2**. 355. 1902.
239. H. Wolff, Zur Kenntnis der melanotischen Pigmente. Hofmeisters Beitr. **5**. 476. 1904.

Sechstes Kapitel.

Der Stoffwechsel bei Erkrankungen einiger „Drüsen ohne Ausführgang“.

Von

Adolf Magnus-Levy.

I. Die Erkrankungen der Schilddrüse.

Die Bedeutung der Schilddrüse für den Stoffwechsel hat sich bei der Untersuchung pathologischer Zustände herausgestellt. Da, wo dies Organ fehlt, kommt es zu einer starken Herabsetzung des Gesamtumsatzes, wo ihre Funktion gesteigert ist, zu einer beträchtlichen Erhöhung. Quantitative Störungen spielen die Hauptrolle, qualitative Abweichungen eine geringere. — Kein Organ übt, wenn wir von den arbeitenden Muskeln absehen, einen so gewaltigen Einfluß auf den Energiehaushalt aus, wie die Schilddrüse. So wunderbar die Abhängigkeit des Stoffwechsels im übrigen Körper von dem dieser kleinen Drüse auch ist, so steht doch diese weitgetriebene Arbeitsteilung im Körper nicht vereinzelt da. — Bei der mächtigen Beeinflussung des Stoffwechsels, die wir unter krankhaften Verhältnissen finden, kann man vielleicht vermuten, daß die Schilddrüse auch den normalen Stoffwechsel regele, ohne dies jedoch beweisen zu können. Denn wir sind nicht imstande, etwaige kleine Schwankungen des Ruheumsatzes bei demselben Menschen auf den Einfluß der Schilddrüse zurückzuführen, und ebensowenig ist dies möglich bei den Abweichungen des Umsatzes verschiedener Personen. Schwankungen in der physiologischen Funktion der Thyreoidea sind uns bisher unbekannt. Wir können beim Gesunden nur den Einfluß studieren, den die Einverleibung tierischen Materials im Stoffhaushalt hervorbringt.

Wir besprechen zuerst das Myxödem, danach den Einfluß der Schilddrüsenzufuhr beim schilddrüsengesunden Menschen und zuletzt, gewissermaßen in aufsteigender Reihe, die Stoffwechselabweichungen beim Morbus Basedowii.

A. Myxödem (1).

Zum Myxödem im weiteren Sinne rechnen wir das echte Myxoedema adultorum, die Cachexia strumipriva und das infantile oder juvenile Myxödem (den sporadischen Kretinismus) [1]). Bei allen dreien sind die Stoffwechselstörungen gleicher Art. Einige Unterschiede scheinen beim endemischen Kretinismus vorzukommen, den manche Autoren, darunter Wagner von Jauregg und ich selber, für nahe verwandt mit dem Myxödem halten, während Andere, so C. A. Ewald und W. Scholz, die Zugehörigkeit bestreiten.

Der Kraftumsatz.

Der gesamte Kraftwechsel liegt danieder. Die Kranken nehmen bei recht geringer Nahrung nicht ab, sondern eher zu. (Fortlaufende genaue Nahrungsangaben während längerer Perioden liegen freilich nicht vor.) Die außerordentliche körperliche Trägheit, das geringe Maß der Bewegungen erklärt die Niedrigkeit des 24-Stundenumsatzes zum Teil. Aber auch der Verbrauch des ruhenden Körpers, der Grundumsatz, ist außerordentlich klein. Er ist in einer Weise herabgesetzt, wie wir es bei keinem anderen chronischen Zustand kennen. Indes gilt das nur für ganz schwere, klinisch voll ausgeprägte Fälle. Bei vier derartigen Kranken war der Sauerstoffverbrauch in der Ruhe auf 50 bis 60 % des normal zu erwartenden gesunken. Bei drei leichteren war er nur um geringfügige, noch innerhalb der normalen Grenzen fallende Beträge herabgesetzt [Magnus-Levy [2]) (2)].

	Alter Jahre	Länge cm	Gewicht kg	ccm O_2	ccm CO_2	ccm O_2 pro kg	Verhältnis der O_2-Ausscheidung zu der Gesunder
1. Sporad. Kretin. . .	29	98	21,1	77,5	54,5	3,67	**48** %
2. „ „ . .	14	84	15,8	72,6	59,4	4,62	**60** %
3. „ „ . .	46	132	42,5	122,4	104,9	2,88	**53** %
4. Cachexia strumipriva	29	133	32,4	103.2	83,9	3,19	**58** %
5. Sporad. Kretin. . .	13	131,5	29,5	154,1	137,0	5,22	**96** %
6. Myxoedema adult. .	21	158	59,1	210,0	166,3	3,55	**94** %
7. „ „ .	25	150	50,5	177,1	145,9	3,51	**94** %

Schwere Fälle von Myxoedema adultorum hatte ich zu untersuchen keine Gelegenheit. Bei der sonstigen Uebereinstimmung der vegetativen Vorgänge bei dieser Krankheit und bei der Cachexia strumipriva darf

1) Das Bild des kongenitalen Myxödems, dem eine Thyreoaplasie zu grunde liegt (Pineles), ist zwar ätiologisch verschieden von dem des infantilen und juvenilen Myxödems, weicht aber im klinischen Gesamtbild und in den Stoffwechselvorgängen nicht oder doch nicht wesentlich von den genannten Formen ab. Diese Formen unter dem Namen des sporadischen Kretinismus zusammenzufassen, scheint mir der Bequemlichkeit halber auch heute noch zulässig.

2) Auch Andersson fand in einem schweren Fall niedrige CO_2-Werte. In dem mir zugängigen Referat über die schwedisch geschriebene Arbeit finden sich keine Zahlenangaben (2).

man erwarten, daß auch hier der Grundumsatz abgesunken sei; vermutlich werden sich Patienten mit schwerem endemischen Kretinismus ebenso verhalten[1]).

Der Kraftumsatz bei der Behandlung.

Mit der Heilung des Myxödems durch die Organtherapie schwindet auch die auffallendste Abweichung im Stoffwechsel: Der oft nur 50 % des Normalen betragende Gaswechsel erreicht annähernd die normale Höhe; er kann sie bei starker Schilddrüsenzufuhr sogar überschreiten, wie das auch bei Gesunden (s. S. 323) gelegentlich vorkommt [Magnus-Levy, Andersson (2)][2]). Die procentische Steigerung des Sauerstoffverbrauchs betrug in drei Fällen von Magnus-Levy 45, 66 und 72 % der Ausgangswerte. Der Anstieg geht langsam, in fast gerader Linie vor sich, er vollzieht sich bei den üblichen therapeutischen Gaben von 1—3 Tabletten in 3 bis 4 Wochen. Dann bleibt der Gaswechsel ungefähr auf normaler Höhe, solange ein Rückfall verhütet wird. Nach dem Aussetzen der Organtherapie sinkt der Sauerstoffverbrauch langsam wieder; er erreichte in einem meiner Fälle nach 2 bis 3 Monaten, zu einer Zeit, wo auch klinisch der Rückfall vollständig war, genau die niedrigen Anfangswerte. Eine zweite und dritte Behandlung rief das gleiche Anschwellen und Abschwellen der Werte des Gaswechsels hervor, wie die erste.

In den leichteren Fällen von Myxödem, deren Gaswechsel vorher annähernd normal gewesen war, trat unter längerer Behandlung nur eine mäßige Zunahme des Verbrauches, bis um 15 % im Höchstfalle, ein. Das sind Werte, die auch beim Nichtmyxödematösen vorkommen (s. weiter unten S. 323). Die hohe Steigerung des Umsatzes in den schweren, die geringe in den leichten Fällen ist verständlich. Dort wird der vollständige Mangel eines für den Körper notwendigen Stoffes durch die Darreichung von tierischem Ersatzmaterial vollständig ausgeglichen; hier kommt zu der, wenigstens für den Kraftumsatz genügenden Bildung von Schilddrüsensubstanz innerhalb des Körpers eine gewisse Menge von außen hinzu, die sich aber ebensowenig wie beim Gesunden in ganzer Größe zu der normal wirkenden addiert (vgl. S. 323).

---

1) Beim schilddrüsenberaubten Kaninchen fand Ernst Maier eine Herabsetzung des Gaswechsels, ebenso Baldoni beim Hund; bei Katzen sah L. Smith ein Gleichbleiben, Michaelsen ein Ansteigen der Kohlensäureausscheidung (4). Hier hat aber sicher die akute Tetanie mit ihren Krämpfen den Umsatz gesteigert. Auch in anderen Punkten sind, eben aus diesem Grunde, die Stoffwechselerscheinungen am schilddrüsenberaubten Tier, namentlich in der ersten Zeit, nicht stets die gleichen wie beim chronischen Myxödem des Menschen. Wir werden daher von Tierversuchen hier meistens absehen, um so mehr, als wir sie für dieses Gebiet auch ziemlich gut entbehren können. [Cf. u. a. für den N-Wechsel beim schilddrüsenberaubten Tier: Dutto e Monaco, E. Roos, ver Eeke, Verstraeten, Gluzinski u. Lemberger, Formanek, Ducceschi (5)].

2) Das Referat von Andersson's schwedischer Arbeit bietet keine Zahlen. — Auch beim chronischen Myxödem des Kaninchens nach Fortnahme der Schilddrüsen fand E. Maier (4) ein Steigen des gesunkenen Gaswechsels nach Zufuhr von Schilddrüsensubstanz.

Der Eiweißumsatz.

Dem niedrigen Kraftumsatz entspricht eine geringe Nahrungsaufnahme und ein kleiner Stickstoffwechsel. Die Ausscheidung im Urin beträgt oft weniger als 20 g Harnstoff oder 8 bis 9 g Stickstoff. Wenn, wie das in der Klinik, und namentlich in Stoffwechselversuchen häufig vorkommt, Nahrungs- und Eiweißzufuhr etwas reichlicher sind, wird leicht Stickstoff angesetzt [Ord and White, Vermehren, Magnus-Levy, Widal und Javal, Andersson; endemischer Kretinismus: W. Scholz (3)]. Das ist leicht zu verstehen, wenn die Untersuchung in eine Zeit der Verschlechterung des Befindens fällt. (So z. B. bei meinem Patienten in der zweiten Untersuchungsreihe: Hier setzte der Kranke bei 8 bis 10 g Stickstoff und 33 Kalorien pro Kilo in 26 Tagen 45,6 g [1,7 g am Tage] an und gewann 2,7 Kilo, in einer anderen Reihe bei 26 Kalorien nur 0,4 g täglich.) Ein Teil des Stickstoffs findet wahrscheinlich nicht in den Zellen, sondern in den krankhaften, die Gewebe durchtränkenden Säften Platz. Bei freigewählter Kost wird die Ausfuhr von Stickstoff jedenfalls zu manchen Zeiten der Einfuhr gleichkommen, da ja sonst die Gewichtszunahme andauernd fortschreiten müßte[1]).

Unter dem Gebrauch von Schilddrüsenpräparaten tritt ein vollständiger Umschwung im Eiweißhaushalt ein. Die Patientin E. Mendel's, von dem diese Entdeckung herrührt, schied unbehandelt 14,3, während der Behandlung dagegen 20—36 g Harnstoff aus, eine Patientin von Zumbusch 16 g vor der Kur, dann 18, 40, 33, 30 und 58,6 g in den ersten 5 Wochen der Kur. Doch war in beiden Fällen und ebenso bei Napier die Kost nicht geregelt (6). — Derartige Beobachtungen beim Myxödem sind ein Beispiel von dem, was für gewöhnlich unter „mächtiger Hebung des Stoffwechsels“ verstanden wird; hier ist sie in der Tat vorhanden, bei anderen Zuständen tritt sie kaum je auf. Indes besagen die Zahlen der genannten Autoren zunächst nur, daß bei außerordentlich gesteigertem Appetit wesentlich erhöhte Eiweißmengen aufgenommen und verarbeitet werden. Richtige „Stoffwechselversuche“ unmittelbar vor Einleitung der Kur und nach ihrem Beginn zeigen, daß bei gleichbleibender Kost Stickstoff vom Körper verloren geht [Ord and White[2]), Vermehren[3]), Treupel[4]), Magnus-Levy, Andersson, Widal und Javal, Calabresi[5]) u. A. (6)]. Die Patientin Ord's schied vor der Behandlung bei einer Einnahme von 9,46 g täglich 7,3 g N im Urin aus, während der ersten 4 Wochen der Behandlung dagegen durchschnittlich 12,08 g bei einer Zufuhr von 9,3 g. Dabei steigen die Verluste in der ersten Zeit an, sie betrugen in einem Fall eigener Beobachtung in den ersten

1) Auch bei Mitralinfantilismus, der mit dem kretinischen Infantilismus nichts zu tun hat, hat Ferranini (6) stärkere Zurückhaltung von Eiweiß (trotz mangelhafter Darmresorption) beobachtet.

2) Kot-N nicht bestimmt.

3) Zumeist nur Harnstoffbestimmungen, sehr summarische Angaben.

4) Nur Harnstoffbestimmungen.

5) Originalzahlen nicht zugängig.

9 Tagen 1,1, 0,3, 1,0, 2,7, 1,8, 3,3, 2,9, 1,6 und 2,9 g. In einer zweiten Reihe, in der der Patient in 19 Tagen 28 g Stickstoff und 1,9 kg verlor, wurden die Verluste trotz Steigerung der Tablettenzahl gegen Schluß des Versuches geringer. — Noch wesentlich höhere N-Einbuße, 7 bis 9 g täglich, trat bei einer Patientin von Widal und Javal ein, als infolge Appetitmangels die Milchaufnahme von 3 auf 2 Liter sank. Die Stickstoffabgabe läßt sich einschränken, doch meist nicht ganz beseitigen, wenn man die gesamte Kalorienzufuhr (Magnus-Levy), oder besser noch, wenn man die Eiweißzufuhr steigert (Andersson).

Ein Teil des hergegebenen Stickstoffs stammt aus den krankhaften Ablagerungen, aber doch nur ein Teil, da diese ja nach einer gewissen Zeit verschwunden sind. — Nur wenige Autoren haben Stickstoffverluste im Beginn der Schilddrüsenzufuhr vermißt, so C. A. Ewald und Breisacher (7). Aber Ewald gibt ausdrücklich an, daß in dieser Periode der Behandlung (mit Injektion von Schilddrüsensaft) die Krankheit gar nicht beeinflußt worden sei; es dürfte sich demnach also um Stickstoffgleichgewicht bei einer so gut wie nicht behandelten Kranken während Gleichbleibens des Zustandes gehandelt haben. Wenn ferner ein $2^1/_2$jähriges Kind mit sporadischem Kretinismus von Houghhardy und Langstein (7) 4 Wochen nach Beginn der Behandlung, ebenso wie vor der Kur Stickstoff zurückhielt, so steht auch das nicht im Gegensatz zu den obigen Tatsachen. Denn die N-Verluste treten immer in den ersten Wochen der spezifischen Therapie ein, und für diese fehlen hier die Untersuchungen. Daß 4 Wochen später das bereits gebesserte und wachsende Kind bei der doppelten Zufuhr Eiweiß ansetzt, ist ebensowenig auffällig, wie wenn etwa ein Myxödem-Patient in der späteren Zeit der Rekonvaleszenz seine Muskulatur kräftigt und vermehrt. — Nur die Patienten von W. Scholz (7) mit endemischem Kretinismus zeigten trotz großer Dosen (bis 8 Tabletten täglich) keine wesentliche Veränderung im Eiweißhaushalt. Dennoch besteht nach Scholz wahrscheinlich kein prinzipieller Gegensatz zwischen Myxödem und endemischem Kretinismus, „der Kretinismus liegt vielleicht hinter dem Myxödem“ (7).

Verteilung des Stickstoffs im Urin.

Der Eiweißabbau, und im besonderen die Harnstoffsynthese geht beim Myxödem in regelrechter Weise vor sich. Ord und White fanden 80 bis 86 %, Haushalter und Guérin 85 bis 87 %, Widal und Javal 92 bis 95 %, Houghhardy und Langstein 81 bis 84 % des Gesamtstickstoffs im Harnstoff vor [s. a. W. Scholz (8)]. Der Ammoniakstickstoff betrug 4 bis 6 % beim sporadischen Kretinismus (Magnus-Levy, Houghhardy und Langstein), und ebensoviel auch beim endemischen (W. Scholz). Eine echte Azidosis besteht also anscheinend nicht. Die Harnsäure wurde mehrere Male abnorm niedrig gefunden; so von Mosler (0,1 g), Magnus-Levy (0,3 g, entsprechend 1 % des Gesamtstickstoffs) und ähnlich von W. Scholz. Haushalter und Guérin fanden dagegen $2^1/_2$ % des Gesamtstickstoffs in der Harn-

säure. Die Aminosäurenfraktion ist nicht größer als unter gesunden Verhältnissen (Houghhardy und Langstein). W. Scholz fand bei endemischem Kretinismus einmal eine erhöhte Xanthinbasenmenge. Die Kreatininausscheidung (0,27 bis 0,59 g) entsprach dem niedrigen Gewicht seiner Kranken und der geringen Fleischaufnahme (8). — Die Behandlung mit Schilddrüse ändert an diesen Verhältnissen nichts Wesentliches. Die genannten Autoren haben auch während ihrer Dauer die gleichen Zahlen erhalten. Nur für die Harnsäure beobachtete W. Scholz in zwei unter drei Fällen ein fast völliges Verschwinden bei gleichbleibender Kost (8).

Die Urinmenge ist niedrig, häufig unter einem Liter. Das hängt sicher zum Teil von der geringen Menge der Auswurfsstoffe im Urin ab. Während der Behandlung steigt die Diurese, jedoch auf die Dauer nur dann, wenn mehr Flüssigkeit aufgenommen wird. Nur in den ersten 1—2 Wochen geben das Verschwinden der wässerig myxödematösen Ablagerungen und Eiweißverluste aus anderen Geweben Veranlassung zu einer mäßigen Vermehrung des Harnwassers. Bei vollkommen gleichmäßiger Nahrung und Flüssigkeitsaufnahme steigt die Urinmenge — und das gilt ebenso für Schilddrüsenverwendung außerhalb des Myxödems[1]) — nur vorübergehend um wenige 100 ccm (in meinem Fall um 300 ccm am ersten, um 100 ccm am zweiten Tage), um bald zur Norm zurückzukehren, umsomehr, als nach einer gewissen Zeit auch die gesteigerte Wasserverdampfung von der Haut einen Teil des verfügbaren Wassers beansprucht. In manchen Fällen fehlt bei gleicher Flüssigkeitszufuhr jede Steigerung der Diurese [Byron Bramwell beim Myxödem, Th. Pfeiffer u. W. Scholz bei anderen Kranken (9)]. Jede stärkere und länger anhaltende Steigerung der Diurese setzt eine stärkere Flüssigkeitsaufnahme voraus. Daß in solchen Fällen aber die Polyurie offenbar das Primäre ist, geht daraus hervor, daß trotz gesteigerten Trinkens bei Myxödematösen und auch bei Nichtschilddrüsenkranken häufig starkes Durstgefühl vorhanden ist.

Die Schweißbildung.

Selbst bei der größten Hitze wird keine tropfbare Flüssigkeit auf der Körperoberfläche abgeschieden; das gehört fast zum Charakteristikum

1) Auch Wendelstedt (9), ein gesunder Fettleibiger, hat bei vollkommen gleichmäßiger Flüssigkeitszufuhr nur eine maximale Steigerung der Harnmenge von 933 auf 1210 ccm am zweiten Tage und eine durchschnittliche Steigerung auf 996 ccm gefunden. Da sein Versuch, ebenso wie mein eigener, oben angeführter, in die Wintermonate fiel. wo Schwankungen der Temperatur und damit der Wasserdampfabgabe eine sehr viel geringere Rolle spielen als im Sommer, so sind diese Zahlen ziemlich beweisend. (Vgl. auch Andersson's und Bergmann's Hungerversuche.) — Nur bei einem Fettleibigen von Jaquet und Svenson (9) wurden während 6 Tage $6 \times 528 = 3200$ ccm H_2O vom Körper angegeben: Aber einerseits sind Täuschungen in der Aufnahme von Flüssigkeiten trotz Ueberwachung nur äußerst schwer auszuschließen, und andererseits handelte es sich um einen vorher ödematösen Mann, der trotz Fehlens sichtbarer Oedeme im Beginn des Versuchs dennoch übermäßige Wassermengen in seinem Körper beherbergt haben kann. (Ref. im Gegensatz zu den Autoren.)

des schweren Myxödems. Trotzdem könnte wohl eine gewisse Wasserverdampfung stattfinden. (Vergl. Bd. I, S. 427.) Interessant ist es, daß das Auftreten von Schweiß auf der Haut fast stets das erste Zeichen der Besserung ist. Er erscheint schon wenige Tage nach Beginn der Behandlung.

Verschiedene Urinbestandteile.

Eiweiß kommt in 20 % der Fälle im Urin vor. Byron Bramwell hat einmal nur Serumglobulin, aber kein Albumin gefunden (10). Ein anderes Mal traf er „ziemlich viel Pepton" im Harn. Ein Nukleoalbumin eigener Art vermerkt Guérin. Es verdient bemerkt zu werden, daß die Entfernung der Schilddrüse auch bei Tieren häufig zu Eiweißausscheidung und echter Nephritis führt [F. Hofmeister u. a. (10)]. Doch ist beim Menschen die Eiweißausscheidung nicht immer ein Zeichen schwerer anatomischer Nierenerkrankung. Man sieht sie manchmal, selbst nach langjähriger Krankheitsdauer, unter der Organtherapie in überraschend schneller Weise und auf die Dauer verschwinden. Anscheinend werden also bei den abnormen Stoffwechselvorgängen infolge Wegfalls der Schilddrüse Stoffe gebildet, die die Nieren reizen, ohne sie jedoch immer in einen dauernden entzündlichen Zustand zu versetzen. Bei wirklicher Nephritis hingegen, ohne oder mit Myxödem, wird weder die Eiweißausscheidung noch das Verhältnis zwischen Serumalbumin und -Globulin, noch auch ein echtes Oedem irgendwie beeinflußt [Dieballa und Illyes (10)].

Ueber Zuckergehalt siehe weiter unten S. 333.

Verhalten einiger Aschenbestandteile. Die Chlorausscheidung kann während der Behandlung steigen, so bei der Patientin von Ord and White von 1,7 auf 2,1 g Cl am Tage (3). Solche kleinen Beträge können beim Schwinden der krankhaften Ablagerungen vom Körper hergegeben werden. Die genannten Autoren beobachteten auch eine leichte Zunahme der Phosphorsäure im Urin. In meinem Fall (2a) blieb bei vollkommen gleicher[1]), allerdings auf Aschen nicht analysierter Nahrung die gesamte Kalk-, Phosphor- und Magnesia-Ausfuhr während der Behandlung fast genau so groß wie vorher; nur vermehrte sich die Kalkmenge im Kot auf Kosten der Ausfuhr im Urin. Das letztere fand auch W. Scholz (3) in zwei Fällen von sporadischem Kretinismus. Dieser Befund ist zur Zeit noch nicht verständlich, um so weniger, als W. Scholz bei eben dieser Kranken[2]) die Harnazidität während der Schilddrüsenperiode auffallend gesteigert sah: bei anderen Zuständen geht aber eine Zunahme der Harnazidität häufig mit einer erhöhten Kalkausscheidung im Urin einher.

---

1) Die sehr einfach zusammengesetzte Kost war für den ganzen Versuch vorher eingekauft, nur die Milch und das Brot wurden zweimal aus demselben Großbetrieb erneuert.

2) Doch tritt diese Zunahme der Harnazidität nicht stets auf. W. Scholz fand sie noch einmal bei einem strumösen Knaben, vermißte sie aber bei seinem greisen Kretin, bei einem älteren Myxödemkranken und bei einem schilddrüsengesunden Knaben. Auch die Verschiebung der Kalkausfuhr tritt nicht überall ein.

Houghhardy's und Langstein's (7) Beobachtungen über Kalk- und Phosphorretention bei einem zweijährigen Kinde mit infantilem Myxödem sind schwer zu beurteilen, da es sich um ein wachsendes Kind mit wechselnder Kost handelt. Ich erwähne nur, daß nach vierwöchiger Behandlung bei starker Phosphorretention relativ mehr Phosphor im Kot ausgeschieden wurde, als vorher. Der verhältnismäßig bedeutende Kalkgewinn in diesem Falle steht wohl in Beziehung zur Verbesserung des Knochenwachstums, die ja bei der Behandlung kindlicher Kretins meist eintritt. Calabresi's (6) Angaben, der während der Behandlung des Myxödems eine Mehrausscheidung von Chlor und Phosphorsäure gesehen hat, sind mir im Original nicht zugängig gewesen.

Ausnützung der Nahrung.

Sie ist zumeist normal [Breisacher (7), Magnus-Levy (2a), Houghhardy und Langstein (7), Haushalter und Guérin (8)]. Selten wird trotz verlangsamter Stuhlentleerung schlechtere Resorption angegeben (20 % Verlust am Stickstoff im Kot: Vermehren [3], schlechte Ausnutzung von N und Fett: Andersson (2)]. In solchen Fällen wird die Ausnutzung während der Behandlung gebessert. Eine Verschlechterung der Resorption beim Verzehren von Schilddrüsensubstanz tritt beim Myxödem und auch anderwärts nur höchst selten ein.

Das Blut.

In etwa der Hälfte der Fälle ist die Zahl der roten Blutscheiben vermindert, häufig in leichtem Grade, d. h. auf drei bis vier Millionen, selten auf zwei Millionen und darunter (Buschan). Der Hämoglobingehalt ist manchmal verhältnismäßig niedriger. Gelegentlich findet man jedoch auch hohe Zahlen (ich selber in einem Falle 5600000 rote Blutkörperchen und 97 % Hg). Solche Fälle mögen es auch gewesen sein, in denen A. Schneider eine Erhöhung des spezifischen Gewichtes für das Gesamtblut gefunden hat (11). Eine Herabsetzung des Hämoglobingehaltes, der Zahl der Blutzellen und des „Bindungsvermögens des Blutes für Sauerstoff“ ist auch bei Tieren nach Schilddrüsenexstirpation ziemlich häufig, wenngleich nicht immer, gefunden worden [siehe unter anderen Formaneck und Haskovec, Albertoni und Tizzoni, Lanquiritio, A. G. Lévy, Bottazzi, Masoin u. a. (11)]. Sehr selten sind abnorme Größenverhältnisse der Blutscheiben [Vergrößerung bis 10 μ bei Lebreton und Kraepelin, Verkleinerung bei P. Ehrlich (im sporadischen Kretinismus) und Gottstein bei einer mit Schilddrüsenerkrankung in Zusammenhang gebrachten Tetanie (11)]; unter der Behandlung näherten sich die Verhältnisse der Norm. Auch sonst bessert sich dabei der Blutbefund vieler Myxödemerkrankter.

Es scheinen in der Tat gewisse Beziehungen der Schilddrüse zu den blutbildenden Organen zu bestehen; in ihnen glaubte man ja zeitweise die einzige Bedeutung der Schilddrüse zu sehen.

Doch sind die feineren Beziehungen jedenfalls nur indirekte, und durch das Experiment nicht genügend geklärt. Angaben von Zésas,

Bardeleben u. A., daß die Milz nach Fortnahme der Schilddrüse vikariierend hypertrophiere, sind später widerlegt worden [Albertoni und Tizzoni, Gley (12)]. Das Gleiche gilt von der Behauptung Zanda's (12), daß das nach der Schilddrüsenfortnahme wirksame Gift aus der Milz stamme, und daß deren Fortnahme die schädlichen Folgen der genannten Operation aufhebe. Auch die vorgängige Fortnahme der Ovarien oder der Testes hat auf den Verlauf der Kachexie bei Tieren keinen Einfluß. Wahrscheinlicher sind schon Beziehungen der Thyreoidea zur Hypophysis, die in manchen Fällen vikariierend hypertrophisch gefunden wurde (12a). Doch kann deren Zufuhr bei Myxödem die der Schilddrüse nicht ersetzen.

Ueber den „Mucingehalt" der Gewebe beim Myxödem.

Die eigentümlich teigige, vom gewöhnlichen Oedem so verschiedene Schwellung des Unterhautzellgewebes wurde von den ersten Untersuchern, Stevenson und Halliburton auf das Vorhandensein reichlicher Mengen von Mucin in den Geweben zurückgeführt (13). Sie fanden, wenn auch keineswegs immer, beim Menschen und bei operierten Affen größere Mengen „Mucin", besonders in der Haut, den Speicheldrüsen und den Sehnen (Herzsehnen bis 5,2 % der Trockensubstanz), ebenso West im Bindegewebe. Harley bezieht den von ihm gefundenen Mehrgehalt der Gewebe an Mucin auf den stärkeren Reichtum der erkrankten Organe an Bindegewebe (? Ref.). Ein Hautstückchen, das Jürgens exzidierte, zeigte ausgesprochen schleimige Beschaffenheit. Hunn und Prudden dagegen fanden nur normale Mucinmengen in der Haut[1]), Lebreton suchte es im Blute vergebens (13). Nach den amerikanischen Autoren beruht die erhöhte Konsistenz der Subkutis nur auf einer anderen örtlichen Einlagerung der gewöhnlichen Oedemflüssigkeit, nämlich in den tieferen, straffer gespannten Teilen des Bindegewebes. Die Befunde von Mucin in Sekreten, im Mageninhalt und im Urin (Buzdygan, Jürgens; Byron Bramwell beobachtete in einem Fall ganz enorme Mengen im Urin beim Beginn der Behandlung) besagen nicht viel, da es sich hier wahrscheinlich um katarrhalische Zustände gehandelt hat (13).

Die Natur des als „Mucin" angesprochenen Körpers steht nicht fest. Nur Bourneville (13) prüfte seine reduzierende Kraft nach dem Zerkochen und vermißte eine solche. Trotz der Inkonstanz der Angaben über die Zunahme des „durch Essigsäure fällbaren Körpers" sind doch die positiven Befunde ziemlich wichtig. Abgesehen von einigen besonders hohen Werten in den Sehnen, ist vor allem auffallend das Vorkommen in Organen, die sonst nichts davon enthalten. Halliburton fand es im Blute von Affen, vor allem aber in deren Parotis zu 3 %, während diese Drüse bei gesunden Tieren keine Spur davon enthielt. Auch J. Munk hat in E. Mendel's (6) Fall „Mucin" in dem Sekret der Parotis

1) Sein Fehlen in manchen Fällen kann möglicherweise darauf zurückzuführen sein, daß bei längerer Dauer der komplizierenden, zum Tode führenden Krankheit das Infiltrat der Haut verschwindet. Das ist in manchen Fällen mit Sicherheit nachgewiesen worden.

nachgewiesen. In manchen Fällen ist also sicher eine pathologische Verschiebung in der chemischen Zusammensetzung nachweisbar, die nach den bisherigen, freilich noch spärlichen Untersuchungen bei anderen Krankheiten (Halliburton) nicht in diesem Grade vorzukommen scheint (13).

B. Wirkung der Schilddrüsenzufuhr beim Nicht-Myxödematösen.

Auch außerhalb des Myxödems bewirkt Zufuhr von Schilddrüsensubstanz ähnliche Veränderungen des Stoffwechsels wie beim Myxödem, wenn auch meist in schwächerem Grade. Man hat hier einige theoretische Fragen aufzuklären versucht, und ist namentlich auch dem Gange des Salzstoffwechsels nachgegangen. Von besonderem Interesse ist das Problem einer Erhöhung der Gesamtoxydation beim Fettleibigen.

Der Stickstoffhaushalt.

Fast in allen Versuchen trat bei Darreichung mittlerer Gaben (2 bis 4 Tabletten) eine Verschlechterung der Stickstoffbilanz ein [Versuche an Nichtfettleibigen von Vermehren, Ad. Dennig, K. Bürger, W. Scholz, ver Eeke, P. F. Richter, Gluzinski und Lemberger, Andersson u. F. Bergmann, Th. Pfeiffer u. W. Scholz (14); bei Fettleibigen: W. Zinn, L. Bleibtreu u. Wendelstadt, E. Grawitz, Magnus-Levy, Jaquet und Svenson, Schiödte (15)]. Die relative Verschlechterung der Stickstoffbilanz kann bis zu 5 g im täglichen Durchschnitt betragen (Zinn), der Stickstoffverlust des einzelnen Tages bis zu 7 g in die Höhe gehen (Jaquet und Svenson). Meist sind die Verluste kleiner, sie verringern sich zudem bei längerem Fortgebrauch des Mittels (siehe unter anderen Dennig), besonders bei Fettleibigen (Magnus-Levy, Schiödte). War bei reichlicher Kost im Vorversuch Stickstoff angesetzt worden, so braucht es nicht zu Stickstoffeinbuße des Körpers zu kommen (W. Scholz, P. F. Richter, Th. Pfeiffer und W. Scholz, Zinn), aber der Stickstoffgewinn verringert sich auch in diesen Fällen deutlich. — Im allgemeinen sind die relativen Stickstoffverluste doch kleiner als bei Myxödematösen und anscheinend von kürzerer Dauer. Der allmähliche Eintritt und das Ueberdauern der Schilddrüsenwirkung auf den Stickstoffumsatz wird auch hier beobachtet. — Daß der Eiweißumsatz bei Fettsüchtigen stärkere Erschütterungen erfahre, als bei Gesunden, wie einzelne Autoren annehmen, kann man, wenn man alle Versuche eingehend zergliedert und vergleicht, nicht zugeben: Innerhalb beider Gruppen zeigen die einzelnen Personen große Unterschiede in der Stärke der Reaktion, und man ist zur Zeit außer stande, die Ursache dafür in jedem einzelnen Fall nachzuweisen. Man vergegenwärtige sich aber, daß die Nichtfettleibigen in diesen Versuchen meist volle Kost genossen, während die Fettsüchtigen mit einer Ausnahme (im Versuche Zinn's) nur ein Drittel bis die Hälfte des vollen Bedarfes erhielten. Da nun bei ihnen die Stickstoffverluste trotzdem zumeist nicht größer, gewöhnlich sogar kleiner waren, als bei

Personen von normalem Bau, so ergibt sich, daß sie ebenso wie gegen andere, den Eiweißbestand schädigende Einflüsse, auch gegen die Wirkung der Schilddrüsenzufuhr verhältnismäßig besser geschützt sind, als Personen mit weniger reichen „Reserven". Bei den zwei fettleibigen Frauen von Magnus-Levy und Schiödte, die das Mittel ohne jede Störung vertrugen, waren in den späteren Zeiten der wochenlangen Beobachtung die Stickstoffverluste jedenfalls auffallend gering (14 u. 15).

Aeltere Personen über 50 Jahre sollen, Vermehren zufolge, nach Schilddrüsenzufuhr eine größere Steigerung des Stickstoffumsatzes aufweisen, als Jüngere, namentlich als Kinder; er führt das auf die angebliche Abnahme der Schilddrüsenfunktion im Alter zurück. Indes finden sich doch auch junge Menschen, die viel (Bürger), und 70jährige, die verhältnismäßig wenig Stickstoff hergeben [Th. Pfeiffer und W. Scholz (15)]. Georgiewsky (16) sah in Tierversuchen junge Hunde viel stärker reagieren, als ältere.

Andere Kranke. Die Wirkung der Schilddrüseneingabe bei anderen Kranken unterscheidet sich nicht wesentlich von der bei Gesunden [einfache Struma Dinkler, Irsai, Vas und Gara; Osteomalacie H. Senator; Paralysis agitans Th. Pfeiffer u. W. Scholz; Akromegalie A. Schiff; tuberkulöse Pleuritis R. David; Sarkom der Schilddrüse Treupel (17)]. Die Ergebnisse der beiden letztgenannten Autoren, von denen David allerdings besonders große Dosen reichte, weisen darauf hin, daß bei schon vorhandener Kachexie Schilddrüsenzufuhr besonders hohe Stickstoffverluste hervorruft. Ueber ihren Einfluß bei parenchymatöser Nephritis siehe oben Seite 317.

Die Wirkung eingeführter Schilddrüse auf den Eiweißhaushalt ist eine direkte, jedenfalls in dem Sinn, daß sie nicht ausschließlich durch einen absoluten oder relativen Mangel an stickstofffreien Nährmitteln hervorgerufen wird. Daß bei reicherer Kalorienzufuhr sich Stickstoffabgabe vom Körper manchmal vermeiden läßt (W. Scholz, P. F. Richter und andere Autoren, siehe oben), spricht nicht dagegen. Denn auch in diesen Fällen tritt eine Verschlechterung der Stickstoffbilanz um Gramme ein, d. h. der vorher dagewesene Eiweißansatz wird kleiner oder verschwindet. Das geschieht selbst dann, wenn aus überschüssigem Nahrungsfett noch Fett im Körper angesetzt wird [Fritz Voit beim Hund (18)]. Man könnte versucht sein, die Steigerung des Stickstoffumsatzes auf die Erhöhung der Gesamtoxydation zurückzuführen, die ja ähnlich wirken muß, wie Kalorienmangel bei gleichbleibendem Verbrauch. Allein sie fehlt in manchen Fällen überhaupt, nachgewiesenermaßen auch bei meiner Fettleibigen, die trotzdem etwas Stickstoff hergab; und da, wo sie eintritt, wird sie erst in der zweiten bis dritten Woche deutlich, während die Ausschläge in der Stickstoffbilanz gewöhnlich in der ersten Woche am stärksten sind. Zu Gunsten unserer Ansicht führen wir noch die Beobachtung von Andersson und P. Bergmann (18) an, wo die Stickstoffausscheidung am zweiten Hungertage unter dem Einfluß von Jodothyrin bei gleichbleibender Kohlensäureausscheidung von 10,4 auf 14,7 g

stieg, d. h. um mehr, als die normale Steigerung am zweiten Hungertage beträgt. Auch Untersuchungen im „spezifischen Stickstoffhunger“, d. h. bei alleiniger Zufuhr von Fett- und Kohlenhydraten, sprechen zu Gunsten der von uns vertretenen Auffassung [Andersson[1]]. Stärkere Erhöhung der Kraftzufuhr und besonders des Eiweißes während Fortgebrauches von Schilddrüse läßt eine bestehende Stickstoffabgabe zwar abnehmen, aber nicht immer vollständig verschwinden [Magnus-Levy und Andersson beim Myxödem, Bleibtreu und Wendelstedt beim Fettleibigen mit einem sehr guten Kontrollversuch, ferner Schiödte (18)]. Alle diese Versuche, gegen deren Beweiskraft in unserem Sinne gewiß eine oder die andere Einwendung möglich ist, daraufhin im einzelnen zu zergliedern, ist hier nicht angängig.

Schöndorff (18) hat aus Versuchen am Hunde die Ansicht abgeleitet, daß echte Eiweißverluste erst bei großer Fettarmut des Körpers auftreten. Auf die Verhältnisse beim Menschen trifft diese Anschauung sicher nicht zu. Vielleicht spielt bei den Stickstoffverlusten der ersten Tage eine Austreibung stickstoffhaltiger Extraktivstoffe, die Schöndorff ausschließlich gelten läßt, eine gewisse Rolle. Indes ist auch die Schwefel- und die Phosphorausscheidung recht häufig gesteigert, und danach ist sicher, daß in diesen Fällen beim Menschen, sei es aus welchem Grunde auch immer, wirklich Eiweiß verloren gegangen ist. Ob „das Schilddrüsengift“ dabei bestimmte Organe vorzugsweise angreift, ob es nur auf eine bestimmte Menge besonders labilen, physiologisch weniger wichtigen Eiweißes zersetzend einwirkt, ist derzeit nicht zu entscheiden.

Stickstoffverteilung im Harn.

Sie ändert sich durch Schilddrüsenzufuhr hier ebensowenig wie beim Myxödem (P. F. Richter für N, NH_3-N, Xanthin-N und Harnsäure-N, Dieballa, P. F. Richter, Paul Mayer, R. David für Harnstoff-N). Nur Irsai, Vas und Gara haben eine vorübergehende Vermehrung der Harnsäure gesehen, und Dennig fand einen leichten Anstieg des Harnstoffstickstoffanteils[2]). Das Kreatinin war bei Th. Pfeiffer u. W. Scholz leicht vermehrt (19).

Ueber die Diurese siehe oben S. 316.

Die Aschenausscheidung.

Die Chlorausscheidung steigt in einzelnen Fällen [E. Roos am Hund, ver Eeke, Irsai, W. Scholz beim Menschen (1)], jedoch meist nur wenig, und man findet gewöhnlich nach einigen Tagen eine ausgleichende

1) Die N-Ausscheidung im Urin betrug bei einer Zufuhr von ca. 1 g N und 2200 Fett und Kh-Kalorien bei 50 kg Gewicht (Myxödem):

	am Vortag	1.	2.	3.	4.	5. Tag
ohne Jodothyrin	9,02	4,4	4,2	3,8	3,6	2,9 g N
mit Jodothyrin	9,16	6,4	5,0	6,2	5,3	— g N

2) Ebenso Georgiewsky (16) in Versuchen am Hund.

Ersparung; nur in dem einen Hungerversuch von Andersson trat eine stärkere Steigerung: von 2 auf 6 g Cl ein. Sie fehlte andererseits vollständig in einigen Fällen von Th. Pfeiffer und W. Scholz (20). — Eine stärkere Phosphorausscheidung ist ziemlich häufig beobachtet worden, entweder im Urin allein (Roos, Andersson und P. Bergmann, Bürger, H. Senator) oder, was beweisender ist, im Urin und Kot [P. Fr. Richter, W. Scholz, Jaquet und Svenson, A. Schiff (20)]. Sie fehlte, nach vorausgegangenen Phosphorverlusten, bei Th. Pfeiffer und W. Scholz. Die Zunahme der Phosphorsäure ist manchmal schon im Urin allein recht beträchtlich (über 1 g bei Andersson und Bergmann und bei Bürger), in anderen Fällen geht die Mehrausscheidung hauptsächlich durch den Darm[1]) (W. Scholz, A. Schiff). In manchen Fällen, so bei P. Fr. Richter, war die Steigerung der Phosphorsäureausscheidung relativ viel höher als die des Stickstoffs; doch läßt sich, da die physiologischen Verhältnisse durchaus noch ungeklärt sind, nicht sagen, aus welchen Geweben dieses Mehr an Phosphorsäure stammte (20).

Die S-Ausscheidung nimmt häufig zu (Th. Pfeiffer und W. Scholz, Georgiewski), bei Bürger um 60 %, d. h. viel mehr als die des Stickstoffs, in den meisten Fällen aber etwa im gleichen Verhältnis wie die des N (Jaquet und Svenson im Fall I, Pfeiffer und Scholz). In dem zweiten Fall von Jaquet und Svenson wurde ausnahmsweise bei steigender N-Ausfuhr weniger S im Urin ausgegeben (20).

Die Resorption der Nahrungsmittel erfährt durch den Genuß von Schilddrüsensubstanz keine wesentlichen und einschneidenden Veränderungen (Zahlen für N, Fett und Trockensubstanz bei L. Bleibtreu und Wendelstadt, Gluzinski und Lemberger, Zinn, Th. Pfeiffer und W. Scholz, Magnus-Levy, Grawitz u. A.). Nur selten wurde eine Verschlechterung der „Fettausnutzung" um wenige Prozente angegeben [Jaquet und Svenson, Tikanadse (21)].

Einfluß der Schilddrüsenzufuhr auf den Kraftwechsel.

Im Gegensatz zum Myxödem, bei dem ja die Verhältnisse ganz anders liegen, tritt beim schilddrüsengesunden Menschen eine Erhöhung des „Grundumsatzes" nicht regelmäßig ein. Ich fand sie bei drei Fettleibigen und einem Kropfkranken und vermißte sie in fünf anderen Fällen (22). Positive Angaben machten auch Thiele-Nehring sowie Stüve (22). Ebenso wie beim Myxödem bildet sich hier die Steigerung erst allmählich, im Verlauf von 2—3 Wochen heraus. Sie betrug bei gemäßigten Dosen nicht über 15 bis 25 %. Geringere, allmählich wachsende Gaben sind weniger wirksam, als wenn man von vornherein größere gibt. Jaquet und Svenson fanden keine Steigerung des Gaswechsels bei zwei Fettleibigen in den Nüchternversuchen[2]) einer 5—10 tägigen Reihe und ebenso Andersson und P. Bergmann bei noch kürzerer Dauer der Beobachtung (22).

1) Vergl. die Verhältnisse beim Morb. Basedowii s. S. 331 u. 332.

2) Hingegen wurden sie in den Versuchen nach aufgenommener Mahlzeit beobachtet.

An der von Andersson und Bergmann und von Speck (22) bezweifelten Tatsache, daß ein im normalen Körper entstehender Stoff bei Zufuhr von außen den Grundumsatz, d. h. den Verbrauch der ruhenden Zelle, wenigstens bei einzelnen Personen erhöhen kann, glauben wir festhalten zu dürfen. Die grundsätzliche Möglichkeit dafür zeigen die ähnlichen und viel größeren Ausschläge beim Myxödem, sowie die Erfahrungen bei Basedowkranken (s. w. u.). Worauf es beruht, daß unter den Gesunden nur einzelne Personen diese Reaktion zeigen, andere nicht, ist vorläufig ebensowenig sicher zu erklären, wie die Verschiedenheit der klinischen Gesamtreaktion, die ja sowohl beim Gesunden wie beim Myxödematösen [vergl. u. a. Bramwell (23)] und bei Basedowkranken so ungleich ausfällt. Sie ausschließlich oder auch nur vorwiegend auf ungleiche Beschaffenheit des verzehrten Materials zurückzuführen, geht sicher nicht an, die Verschiedenheit des reagierenden Organismus spielt sicher die Hauptrolle (vgl. S. 320). So führt gehäufte Aufnahme in manchen Fällen zu schwerer Vergiftung, ja sogar zu den Erscheinungen des akuten Morbus Basedowii (Gautier, Notthafft u. A.), in anderen gehen die größten Dosen spurlos vorüber [90 Tabletten an einem Tage bei einem Kinde Becker's, 4000 Tabletten in 6 Jahren bei Jänike (23)].

Daß die Aufnahme tierischer Schilddrüse bei Fettleibigen leichter zu einer Erhöhung des Grundumsatzes führt als bei normalen Personen, kann man bei der Kleinheit des vorhandenen Materials vorläufig nicht behaupten. Verständlich wäre das dann, wenn der Grundumsatz bei der Fettleibigkeit herabgesetzt wäre. Das ist aber, wenn überhaupt, doch sicher nur selten der Fall. Beweise für das Darniederliegen der Schilddrüsenfunktion bei der Fettleibigkeit sind bisher nicht erbracht worden.

Die, nicht konstante, Erhöhung des Ruhegaswechsels genügt jedenfalls nicht, um die in manchen Fällen gesteigerten Fettverluste der Fettleibigen bei Schilddrüsengebrauch zu erklären. Daß tatsächlich ein stärkerer Fettverlust bei gleicher Kost hie und da eintritt, läßt sich nach kritischer Würdigung der Versuche nicht bestreiten [vergl. u. a. L. Bleibtreu und Wendelstadt (24)]. Eine Erhöhung des Grundumsatzes um 20 % würde aber bei einem Fettwanst von 100 kg nicht mehr als 400 Kalorien ausmachen, sie würde nur eine Fettverbrennung von 42 g am Tage, 300 g in einer Woche und von 1,2 kg in einem Monat benötigen. Man muß für Fälle, in denen bei gleicher Kost eine wirkliche und nicht nur eine scheinbare ausgiebige Steigerung der Fettabgabe zustande kommt, an eine Erhöhung des Stoffverbrauchs durch stärkere Bewegung denken. Solche tritt in Versuchen am Tier, wo sie sich allerdings von der Zunahme des Ruheverbrauchs nicht trennen läßt, schon in den ersten Tagen auf [Fritz Voit bis zu 20 % Kohlensäure mehr bei einem Hund, Bloch beim Kaninchen[1]) (24)]. Die Anspruchsfähigkeit auf normale Reize kann durch Steigerung der nervösen „Reaktionsfähigkeit“ bei ursprünglich phleg-

1) Schöndorff (24) berechnet die Erhöhung der Gesamtoxydation während längerer, sehr reichlicher Schilddrüsenzufuhr beim Hund auf 35 %. Seine Stickstoff- und Gewichtsbestimmungen sind so sorgfältig und seine Reihen so lang, daß ich eine der-

matischen Personen zunehmen und solche Menschen, selbst bei scheinbar gleicher Beschäftigung, zu stärkeren und energischeren Bewegungen veranlassen. Wo diese ausgeschlossen sind, z. B. in einem meiner Fälle durch Bettlägerigkeit infolge einer alten Hemiplegie, nimmt der Fettschwund durch Schilddrüsenzufuhr nicht zu[1]).

C. Die Basedowsche Krankheit (25).

Eine genaue Messung der Nahrungsaufnahme in Stoffwechselversuchen läßt in manchen Fällen eine wesentliche Erhöhung des Gesamtumsatzes erkennen [Fr. Müller (26) u. a. (s. S. 328)]. Das starke Zittern und die häufig ganz außerordentliche motorische Unruhe erklären das ja schon zum Teil. Aber auch der Grundumsatz, die Wärmebildung bei vollständiger körperlicher Ruhe, ist stark erhöht [Magnus-Levy, Stüve, H. Salomon (27)]. Bei acht schweren Fällen fand ich ausnahmelos eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs, und zwar annähernd entsprechend der Schwere der Krankheit, in 4 leichten Fällen fehlte sie vollständig. Patienten mit einfacher Struma haben einen normalen Gaswechsel (Stüve, Magnus-Levy).

		Alter J.	Länge cm	Gewicht kg	O_2	CO_2	O_2 pro kg	% des Normalen
1. Akuter Fall	Magnus-Levy	20	158	50,7	348,9	295,0	6,89	ca. 170
2. Sehr schwerer chronischer Fall	Magnus-Levy	26	150	50,5	344,0	236,2	6,80	„ 170
3. Schwerer Fall	Magnus-Levy	22	161	55,1	305,8	256,0	5,55	„ 142
4. Etw. leichterer Fall	Magnus-Levy	55	156	43,9	266,9	219,3	5,31	„ 122
5. Leichter Fall	Magnus-Levy	20	148	45,0	213,2	181,1	4,74	„ 105
6. Durch Operation vor 10 J. geheilt	Magnus-Levy	40?	171	84,0	282,8	241,0	3,37	„ 100
7. Einfache Struma	Magnus-Levy	36	162	51,5	176,7	134,1	3,43	„ 90
4 schwere Basedow-Fälle	Salomon	—	—	53—56	—	—	5,9—7,15	—

artige, für gewöhnlich mit vielen Fehlerquellen behaftete Rechnung in diesem Fall für ziemlich zutreffend halte. Für den Menschen fehlt es an ähnlich zuverlässigen und ähnlich langen Beobachtungen. Die sorgfältigste längere Bestimmung an Fettsüchtigen mit Schilddrüsenzufuhr ist die von Magnus-Levy, die N-Bilanzen in Schiödte's noch längerem Versuch entbehren der höchsten Genauigkeit.

1) Die Frage, ob die Erhöhung des Kraftwechsels dort, wo sie eintritt, durch Mehrverbrennung von Eiweiß allein, oder auch gleichzeitig durch eine solche von Fett bestritten wird, kann auf Grund der bisherigen Gaswechselversuche (Magnus-Levy, Thiele, Nehring, Bloch, E. Mayer, Stüve u. A.) mit Sicherheit in letzterem Sinne beantwortet werden. Die Steigerung des O_2- und CO_2-Umsatzes ist in manchen Fällen viel zu groß, als daß das mehrverbrannte Eiweiß allein dafür ausreichen könnte. In welchem Umfange sich im einzelnen Fall Eiweiß und „Fett“ am Kraftwechsel beteiligen, kann natürlich nur durch 24 stündige Respirations- und Stickstoffwechselversuche entschieden werden. Fr. Voit hat solche Versuche beim Hunde gemacht und Fr. Kraus sie neuerdings in seiner Klinik beim fettleibigen Menschen anstellen lassen (noch unveröffentlicht).

Eine Zunahme des Sauerstoffverbrauchs um 50 und selbst 70 %, wie sie bei schwerer Basedowkrankheit beobachtet wird, kommt sonst nirgends auf dem gesamten Gebiete der Pathologie vor, weder im hohen Fieber, noch bei Leukämie, Diabetes, oder anderswo. Ein kleiner Teil dieser Steigerung kommt auf Rechnung der erhöhten Herz- und Atemtätigkeit; in einem oder dem anderen Fall spielt vielleicht die erhöhte Nahrungsaufnahme eine gewisse Rolle. (Die Patientin Nr. 1 nahm täglich 230 g Eiweiß und 5500 Kalorien zu sich.) Für die noch verbleibende abnorme Steigerung hat Speck (28) in einer Kritik das starke Zittern der Kranken verantwortlich gemacht. Der Umsatz der ruhenden Zelle soll nach ihm nicht erhöht gewesen sein. — Daß ständiges Zittern den Umsatz erhöht, ist unbestreitbar; ich selber habe bei Paralysis agitans den Sauerstoffverbrauch um 20 bis 30 % erhöht gefunden. Aber bei meinen Basedowkranken war während der absoluten Ruhe in den Versuchen kein Zittern vorhanden, und die Untersuchung im natürlichen und im Morphiumschlaf ergab keinen deutlichen Abfall gegenüber den Zahlen im Wachen. Hyoscin, das bei Paralysis agitans das Zittern aufhob und damit den Gaswechsel auf normale Höhe zurückführte, ließ den Verbrauch der Basedowkranken ganz unbeeinflußt (eigene Versuche). Danach halte ich es durchaus aufrecht, daß wirklich der Ruhegaswechsel bei der Basedow'schen Krankheit erhöht ist. Die Erfahrungen am Myxödem, bei dem Schilddrüsenzufuhr den krankhaft erniedrigten Umsatz zu normaler Höhe zurückführt, verleihen dieser Ansicht eine entschiedene Unterstützung.

Die auffallende Erhöhung des Umsatzes bei schwerer Basedowscher Krankheit ist auf dem Gebiete des Stoffwechsels die wichtigste Stütze der Möbius'schen Lehre, daß der Basedowschen Krankheit eine gesteigerte Funktion der Schilddrüse zu Grunde liege. Auch wer die Erkrankung dieses Organs nicht als primär ansieht, wer sie, wie einzelne Neurologen tun, auf Schädigungen des Zentralnervensystems zurückführt, muß zum mindesten zugeben, daß viele Störungen in dieser Krankheit unmittelbar von den Veränderungen der Thyreoidea abhängen. Ihre Erkrankung steht im Mittelpunkt des gesamten Bildes. Mikulicz's Ausdruck, daß bei der Basedowschen Krankheit „die Schilddrüse wie ein Multiplikator“ in dem Gebiete der krankhaften Erscheinungen wirke, will wohl ähnliches besagen, bringt aber die ursächliche Bedeutung der Thyreoidea für den krankhaften Ablauf der Vorgänge im Körper nicht genügend zum Ausdruck.

Bei deutlicher, längere Zeit anhaltender Besserung im Befinden sinkt der Gaswechsel ab, und zwar nicht nur der relative, auf die Gewichtseinheit berechnete, sondern auch der absolute. Der eiweiß- und fettreich gewordene Organismus braucht absolut weniger Sauerstoff und scheidet weniger Kohlensäure aus, als zuvor [Magnus-Levy 2 Fälle (27)]. Die folgenden Zahlen sind das Mittel aus 16 und 10 um ein Jahr auseinander liegenden Versuchen bei der gleichen Frau:

1895: 45 kg, 241,1 ccm O_2, 188,4 ccm CO_2; 5,35 O_2, 4,18 CO_2 pro kg und Minute;
1896: 50,3 „ 209,8 „ „ 157,1 „ „ 4,09 „ 3,07 „ „ „ „ „

Umgekehrt wird bei wesentlicher Verschlechterung ein Anstieg des Gaswechsels beobachtet. In dem von Hirschlaff (29) veröffentlichten Fall hatte ich während sechs Wochen einen wenig schwankenden Sauerstoffverbrauch gefunden, im Mittel 349 ccm in der Minute (339—360 ccm O_2); dann ging er in den letzten Wochen vor dem Tode auf 385, 405 und 446 ccm herauf.

Den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Gaswechsel habe ich in einem Fall (dem ersten obiger Tabelle auf S. 325) untersuchen können. Der Sauerstoffverbrauch war nach dem ersten oder zweiten, allerdings übermäßig reichlichen Frühstück um 75 ccm, gleich 22 % des Grundwertes gestiegen. Das sind Zahlen, die ungefähr den Verhältnissen am Gesunden bei gleicher Kost entsprechen.

Einfluß einiger Medikamente: Da Schilddrüseneingabe häufig zu einer Verschlimmerung der Krankheit führt, so sollte man eine entsprechende Zunahme des Gaswechsels erwarten. Wenn ich sie in zwei Fällen vermißte, so lag das in dem einen Fall daran, daß die Darreichung nur fünf Tage gedauert hatte; auch in dem anderen bereits gebesserten Fall fehlte jede sonstige Beeinflussung des klinischen Zustandes. Kürzerer und längerer Genuß von Thymussubstanz hatte in je einem Falle von Stüve und von mir keinerlei Wirkung (27). H. Salomon behandelte je einen Patienten mit Rhodagen und mit Möbius'schem Antibasedowserum; der klinische Erfolg war gering, der Gaswechsel blieb unverändert. Auch eine tägliche Einnahme von 40 g Natrium bicarb. während 5 Tagen, und eine solche von 1 g HCl ließen den Sauerstoffverbrauch ganz unbeeinflußt (Magnus-Levy), eine Feststellung, die ich zwar erwartet hatte, die aber im Hinblick auf einige anderslautende Erfahrungen über die Wirkung großer Alkalimengen dennoch hier verzeichnet werden soll (27).

Die außerordentliche Abmagerung, die sich bei manchen Basedowkranken einstellt — es sind Fälle beschrieben, in denen die Patienten in einem Jahr fast die Hälfte ihres Gewichts einbüßten —, ist durch den erhöhten Ruheverbrauch allein nicht zu erklären. In manchen Fällen ist dieser allerdings enorm hoch. Ich schätze den Tagesgrundumsatz des Falles 1 obiger Tabelle auf 2300 Kalorien[1]) Darüber hinaus wird der Gesamtumsatz noch durch das Zittern und den starken Bewegungsdrang dieser Kranken weiter erhöht. Trotz gesteigerter Eßlust und noch mehr dann, wenn Appetitverlust eintritt, bleibt die Aufnahme hinter dem Umsatz zurück, und so kommt es zu den großen Gewichtsverlusten. Nur in seltenen Fällen, wo es gelingt, genügende, d. h. im Verhältnis zum Bedarf eines Gesunden ganz übermäßige Nahrungsmengen zuzuführen, bleibt auch auf der Höhe der Krankheit eine Gewichtsabnahme aus; ja es kann sogar, selbst in akuten Fällen, eine Mästung durchgeführt werden (29).

Der Eiweissumsatz.

G. Lustig (30) hat zuerst die Aufmerksamkeit auf den erhöhten Stickstoffumsatz gelenkt; doch scheinen mir seine Zahlen nur zu besagen, daß

1) Vergl. dazu die Zahlen auf S. 281 in Teil I dieses Handbuches.

seine Patientinnen einen stärkeren Appetit hatten, mehr Eiweiß aufnahmen und umsetzten als die gesunde Vergleichsperson[1]). Erst Friedr. Müller (30) brachte beweisende Zahlen[2]). Seine auf 30 Kilo abgemagerte Patientin verlor während des akut verlaufenden letzten Abschnittes der chronischen Krankheit bei einer Aufnahme von 10,5 g N täglich 0,94 g N; eine andere bettlägerige Kranke hätte bei der gebotenen Nahrung (1689 Kalorien gleich 58 pro Kilo) jedenfalls Eiweiß angesetzt. Ein Patient von M. Matthes (30) im Gewicht von 64 Kilo verlor bei 12,9 g Stickstoff und 40 Kalorien pro Kilo täglich 3 g N. In anderen Fällen erreichte dieser Autor Stickstoffgleichgewicht, aber erst bei Einfuhr großer Eiweiß- und Nahrungsmengen. Bei drei Kranken von 51 bis 61 Kilo mußte er dazu auf 15,7 bis 19,1 g N und 39 bis 44 Kalorien steigen, bei einer weiteren sogar auf 22 g N und 50 Kalorien. Eine Patientin von mir nahm bei Aufnahme von 62 Kalorien pro Kilo noch dauernd ab. Und in allen diesen Fällen handelte es sich um schon heruntergekommene Kranke, die dauernd das Bett hüteten.

Indes ist eine derartige Steigerung des Eiweißverbrauchs und Bedarfs nicht zu allen Zeiten des gewöhnlichen, chronischen Verlaufs zu erwarten. Wie bei anderen Krankheiten von langer Dauer sind es vorwiegend die Zeiten subakuter und akuter Verschlimmerung, in denen der Eiweißumsatz erhöht ist, und der Bestand Einbuße erleidet[3]). Mit dem Umschwung im klinischen Verhalten steigt das Gewicht, und Eiweiß wird angesetzt. Matthes' Kranken wurden durch partielle Strumektomie bedeutend gebessert; drei bis vier Wochen nach der Operation war bei der gleichen Nahrungszufuhr die Stickstoffbilanz in allen Fällen um 2 bis 4 g günstiger als vorher. Auch nach zwei Monaten, als das Gewicht und der Eiweißbestand schon bedeutend gestiegen waren, hielten die Patienten aus der gleichen Kost noch immer ähnliche Mengen Stickstoff zurück.

In eine aufsteigende Periode des Krankheitsverlaufs fällt auch die Untersuchung von W. Scholz (30). Der Zustand seiner Patientin

1) Er setzte zwei Kranken und einer gesunden Frau gleiche Nahrung vor. Mit dem Urin schieden aus: die Kranken durchschnittlich 33,9 und 25,2 g Harnstoff, 2,0 und 1,6 g P_2O_5, 12,1 und 16,4 g Cl, die Gesunde 21,3 g Harnstoff, 1,3 g P_2O_5 und 9,1 g Cl, mithin 20—40 % weniger. Mustert man indes die Zahlen der einzelnen zehn Tage, so findet man, daß alle drei genannten Bestandteile außerordentlich schwankten, unter Umständen von einem Tage zum andern um 100 %, und zwar bei den 3 Frauen nicht etwa gleichsinnig, sondern durchaus unregelmäßig und entgegengesetzt. Mir erscheint der Schluß zwingend, daß die Personen zwar die gleichen Mengen vorgesetzt erhielten, aber nicht gleich viel zu sich nahmen. An einer Kontrolle der wirklichen Aufnahme hat es anscheinend hier, wie auch sonst sehr häufig bei sog. Stoffwechselversuchen gefehlt.

2) Eine viel genannte Arbeit von Lépine aufzufinden, ist mir nicht gelungen.

3) Gilles de la Tourette und Cathélineau geben an, daß der Stoffwechsel im Basedowfieber ebenso abliefe, wie in der fieberfreien Zeit (30). Ob die Technik der Untersuchung der in Deutschland üblichen entsprach, konnte ich mangels Einsicht in das Original nicht entscheiden.

wechselte in kurzer Zeit ziemlich stark: von 80 bis 53 Kilo herabgekommen, verlor sie in den ersten vier Wochen der klinischen Behandlung weitere $3^1/_2$ Kilo, dann nahm sie in den nächsten drei Wochen 5 Kilo zu. Der in dieser Zeit angestellte Stoffwechselversuch ergab einen täglichen Gewinn von 7,4 g N, bei einer Nahrung, die ich mit 21,5 g N und 47,7 Kalorien pro Kilo auch für diesen Fall, allerdings im Gegensatz zu dem Verfasser, für reichlich halte.

Aber auch während der schlechteren Krankheitsperioden braucht es keineswegs immer zu Stickstoffabgabe zu kommen. Schon Matthes gelang es, sie durch reichliche Nahrung zu verhüten. Selbst eine Mast ist möglich, der der Appetit dieser Kranken in manchen Fällen entgegenkommt. Daß viele gute Esser unter ihnen sind, geht, außer aus klinischen Erfahrungen, auch aus Zahlen von Albert Kocher (30) hervor. Die durchschnittliche Harnstoffausscheidung zahlreicher (zur Operation aufgenommener, also meist schwerkranker und abgemagerter) Patienten auf Th. Kocher's Klinik betrug 34 g Harnstoff oder 16,5 g Harnstoff-N, entsprechend 20 g Gesamt-N. Das beweist, da in dieser Krankheit nicht viel Fleisch verabreicht wird, eine ungewöhnlich hohe Gesamtzufuhr. Bulimie wird ja auch von verschiedenen Autoren gelegentlich vermerkt [Buschan, Möbius (31)]. Das lehrreichste Beispiel bietet Hirschlaffs (31) Beobachtung an einer Patientin mit subakutem Morbus Basedowii. Sie verzehrte während einer 46tägigen Untersuchung die erstaunliche Menge von 220 bis 240 g Eiweiß, 500 bis 550 g Kohlenhydraten und 217 bis 273 g Fett täglich (5070 bis 5650 Kalorien entsprechend 100 bis 120 pro Kilo). Das Gewicht stieg von 41,7 auf 53,5 Kilo, der tägliche N-Ansatz betrug annähernd 4 g[1]), der Gewinn der ganzen Reihe verteilte sich mit ungefähr $5^1/_2$ Kilo auf „Fleisch“ und 6 Kilo auf Fett. Trotz gelungener Mästung verschlimmerte sich das Befinden, die Kranke starb während fortdauernder Mast einen akuten Basedow-Tod.

Die Frage, ob die Eiweißverluste bei Basedowscher Krankheit nur von einer relativen Unterernährung herrühren, oder ob man nicht der Krankheit an sich, wenigstens zu gewissen Zeiten, einen unmittelbar schädigenden Einfluß auf den Eiweißhaushalt zuerkennen soll, möchte ich in letzterem Sinne beantworten. Denn man muß, um Stickstoffgleichgewicht zu erreichen, nicht nur mit der Kalorien-, sondern auch mit der Eiweißzufuhr sehr hoch herauf gehen, und namentlich mit letzterer sehr viel höher steigen, als bei Gesunden. Man pflegt einen von einem Nahrungsdefizit unabhängigen Eiweiß„zerfall“ in Krankheiten u.s.w. als einen „toxischen“ zu bezeichnen. Das ist er nach unserer Auffassung auch in der Basedowschen Krankheit. Nur darf man den Begriff des toxischen Eiweißzerfalls nicht dahin auffassen, daß er unter allen Umständen eintreten muß, und sich auf keine Weise verhüten läßt. Denn letzteres gelingt ja, wie May (32) in seinen Experimenten am fiebernden

1) Diese Zahl ist wegen der unbekannten Größe der N-Verluste im Schweiß, für die hier ein hoher Wert angesetzt wurde, nicht ganz sicher.

Tier gezeigt hat, und wie u. a. auch die Erfahrungen beim Morbus Basedowii lehren, oft, wenn man für entsprechende Ueberernährung sorgt.

Der Harn.

Harnmenge. Polyurie wird hier und da bemerkt [Möbius, Buschan (31)]. In manchen Fällen, wie in dem von Hirschlaff (29) (5 Liter Urin), ist die reichliche Getränkeaufnahme Begleiterscheinung und Folge der übermäßigen Nahrungszufuhr (3 Liter Milch usw.). In anderen Fällen, bei Harnmengen von 10 Litern und mehr, handelt es sich um Neurosen oder um Diabetes insipidus. Dann ist die Polydipsie auch von quälendem Durst begleitet.

Die Stickstoffmischung im Harn. Der relative Harnstoffgehalt ist nach Daddi (33) der gleiche wie beim Gesunden, ebenso die Menge des Ammoniaks (Magnus-Levy)[1]). Harnsäure wurde in normalen Beträgen von E. Schreiber u. Waldvogel, Magnus-Levy und R. David (34) gefunden (zu 0,4 bis 0,6 g Harnsäure). Eine Ausscheidung von 5 g Harnsäure steht vereinzelt da [A. Kocher (30) (Therapeutischer Gebrauch von Thymus?)]. Auch bei dieser Krankheit fehlen also, wie auf den meisten anderen Gebieten der Pathologie, Abweichungen im Abbau des Eiweiß- und des Nukleinmoleküls.

Albuminurie ist selten [Möbius, Mannheim (25), A. Kocher (35) u. A.], in manchen Fällen vorübergehend [Bramwell (25), A. Kocher]. In zwei Fällen von Bramwell wurden bei dauernd starker Eiweißausscheidung nie Zylinder im Urin gefunden; es bestanden keine klinischen Zeichen von Nephritis. Eine eingehende Prüfung verdient Chvostek's (36) Angabe, der nach Genuß von 150—200 g Traubenzucker bei einer Basedow-Patientin eine Ausscheidung von „Pepton" (Albumosen?) beobachtete. — Drei Ptomaine, die bei Tieren basedowähnliche Erscheinungen hervorriefen, haben Boinet und Silber (37) aus dem Harn dargestellt. Man hat sich in Deutschland diesen und ähnlichen „Ptomain"funden gegenüber ziemlich zurückhaltend gezeigt, jedenfalls mit Recht.

Ueber Zuckerausscheidung s. S. 333ff.

Azeton fanden E. Schreiber und Waldvogel (38) in normalen Mengen, d. h. 1—2—4 cg, im Harn. Größere Mengen von Azetonkörpern können unter den gleichen Bedingungen wie auch sonst vorkommen, d. h. bei relativem Kohlenhydratmangel. So fand Dreschfeld (38) Azetessigsäure in einem Fall von nervösem Erbrechen. — Nur selten

1) In dem von Hirschlaff (29) beschriebenen Fall fand ich an 30 Tagen bei einem Gesamtstickstoff von 24—30 g zwischen 0,8 und 1,3 g Ammoniakstickstoff gleich 3—4 %. Nach Eingabe von 1 g HCl an 5 Tagen stieg der $(NH_3)N$ bis auf 1,85, bei 40 g NaHCO sank er sofort und betrug am 4. Tage nur 0,04, am 5. Tage 0,0 g. Auch in einem zweiten Fall war die Ammoniakmenge normal. — Diese und einige andere in meiner Zusammenstellung angeführte eigene Zahlen sind bisher unveröffentlicht, und daher in meinen früheren Arbeiten nicht zu finden.

wird von vermehrtem Indikangehalt im Harn berichtet. Intensive Fäulnisvorgänge im Darm gehören nicht zum Bilde der Krankheit.

Die Ausnutzung der Nahrung im Darmkanal ist ausreichend, selbst wenn die Stühle zeitweise etwas breiig sind. Mit dem Kot gingen verloren:

Tr. S	N	Fett	
5,2 %	8,2 %	8,9 %	Fr. Müller (26)
—	6,8 %	—	W. Scholz (30)
6—8 %	8 %	12,90 %[1]	Hirschlaff (29)

Auch Daddi und Marchetti (33) sprechen von guter Ausnutzung. Wie sich die Resorption bei langen und schweren Durchfällen verhält, ist bisher nicht untersucht worden.

Das Verhalten der Aschenbestandteile.

Chlorbilanzen fehlen. Die im Vergleich mit einer gesunden Person erhöhte Chlorausscheidung in Lustig's (30) zwei Fällen rührt offenbar von höherer Cl-Zufuhr her (vgl. die Anmerkung S. 328). Die Zahlen bei W. Scholz (30) (6,8 g NaCl) geben zu Erörterungen keinen Anlaß, die Ausscheidung schwankte an den einzelnen Tagen wenig.

Ueber die Menge des ausgeschiedenen Schwefels und seine Bilanz ist nichts bekannt. Der Abbau der Schwefelkörper zeigt ebensowenig Abweichungen von der Norm, wie der des Stickstoffs. Daddi und Marchetti (33) fanden das Verhältnis der Aether-Schwefelsäure zur Sulfat-Schwefelsäure, und das des Neutralschwefels zum Gesamtschwefel normal.

Bei einer verhältnismäßig niedrigen Einfuhr von 2,8 g P_2O_5 beobachtete W. Scholz (30) eine tägliche Retention von 1,06 g. Dieser Gewinn steht in ungefährer Uebereinstimmung mit dem Stickstoffansatz, der 7,4 g betrug, und bietet an sich nichts Auffälliges. Abweichend war nur die Verteilung der Phosphorausscheidung auf die beiden Hauptwege. Von 1,75 g P_2O_5 fanden sich 1,42 g im Harn und nur 0,33 g in den Fäzes[2]. Letzterer Wert für den Kot ist so niedrig, wie er sonst bei derartiger Kost mit sehr viel Milch beim Gesunden nicht vorkommt. Anders verhielt sich eine Patientin von Daddi und Marchetti (33). Nach dem, keinerlei Zahlen und keine Angaben über den klinischen Befund enthaltenden Referat war die Phosphorbilanz negativ, während Stickstoff zurückgehalten wurde. Hier wurde Phosphor in vermehrter Menge durch den Darm abgeschieden.

Schweiß. Die großen Mengen von Flüssigkeit, von Harnstoff und Kochsalz, die die Schweißdrüsen bei manchen Kranken abscheiden, sind weder untersucht noch gemessen worden. Gerade hier ergäbe sich ein geeignetes Feld für mancherlei Prüfungen. Ist doch die Schweißbildung so stark, daß sie selbst bei gleichzeitigem schweren Diabetes noch fort-

1) Diese Zahl ist etwas hoch. Die Zufuhr betrug freilich 250 g Fett.

2) Vergl. jedoch die Aenderung bei Eingabe von Thyrojodin S. 332.

bestehen kann [O. Hannemann (39)], und daß der Schweiß dabei sogar Zucker enthalten soll [Max Schmidt (39)].

Die Zusammensetzung des Blutes ist für gewöhnlich nicht besonders geändert. Der Hämoglobingehalt sinkt selten unter 80 %. Weder Anämie noch Hydrämie sind häufige Ereignisse [Friedrich Müller (26), Buschan (25), Möbius (25), A. Kocher (40)].

Einfluß der Schilddrüsenfütterung auf den Stoffwechsel bei der Basedowschen Krankheit.

Die nach Schilddrüsengabe oft auftretende Verschlimmerung im klinischen Bilde ist gerade in Bezug auf den Stoffwechsel wenig studiert worden. Das liegt wohl an dem Zufall, daß die Kranken, bei denen eine derartige Prüfung stattfand, eben auch keine deutlichen klinischen Störungen erlitten, sei es, daß sie aus bisher nicht durchsichtigen Gründen gegen das Mittel refraktär waren, wie das ja in manchen Fällen vorkommt oder daß die Behandlung zu kurz gedauert hatte.

Ueber den Gaswechsel s. oben S. 327.

N-Bilanz. In den beiden Fällen von W. Scholz (30) und W. Hirschlaff (29) wurde der starke Stickstoffansatz der Vorperiode durch eine Zufuhr von 4 Tabletten nicht im mindesten gestört. Hingegen beantwortete eine Kranke von M. Matthes (30), der die eigene ausgeschnittene Struma getrocknet per os beigebracht wurde, diese Darreichung mit einer Steigerung der Stickstoffausscheidung um 1 und 2 g am 2. und 3. Tage. Eine Basedowkranke von R. David (17), offenbar schwer leidend, schied nach 3—5 Thyrojodintabletten bei „genau gleicher, zugewogener Kost“ 90 % Stickstoff mehr aus als vorher.

Den Ammoniakgehalt des Urins fand ich in W. Hirschlaff's (29) Fall während der Schilddrüsendarreichung ebenso hoch wie vorher. Auch die Harnsäuremenge wird nicht beeinflußt [Schreiber und Waldvogel (34), R. David (34)]. Die Resorption des Stickstoffs blieb unverändert (W. Scholz, W. Hirschlaff) und ebenso die des Fettes (W. Hirschlaff). Die Kochsalzausscheidung stieg von 6,8 auf 8,7 g (W. Scholz).

Nur in Bezug auf die Phosphorsäure wird ein überraschendes Ergebnis gemeldet. Die Patientin von W. Scholz (30), die in der unbeeinflußten Vorperiode 1,06 g P_2O_5 angesetzt hatte (vgl. oben S. 331), verlor in der Schilddrüsenperiode täglich 2,09 g, und zwar vollzog sich diese auffallende Mehrausscheidung fast ausschließlich durch den Darm:

	P_2O_5-Einnahme	P_2O_5-Ausgabe Harn	Kot	Bilanz
Vorperiode	2,8	1,42	0,33 (!)	+ 1,06
Hauptperiode . . .	2,8	1,49	3,42 (!)	— 2,09
Differenz	0	— 0,07	— 3,09	— 3,16

Wohl haben E. Roos (5) und nach ihm verschiedene andere Forscher eine gewisse Mehrausfuhr von Phosphorsäure teils durch den Harn, teils durch den Kot bei der Verabfolgung von Schilddrüse an Tiere und nicht-

basedowkranke Menschen auch gefunden; aber nirgends ist eine so starke Aenderung im Verhalten der Phosphorsäure aufgetreten, wie in dem Falle von W. Scholz. Es wäre wichtig, dieser nur an einer Patientin gemachten Beobachtung in neuen Versuchen nachzugehen Erst bei weiterer Bestätigung wird man von der „großen Labilität des Phosphorhaushaltes“ in der Basedowschen Krankheit sprechen dürfen.

Einfluß der Thymus. In W. Hirschlaff's (29) Fall war eine fünftägige Fütterung mit je 20 Thymustabletten ohne jeden Einfluß auf die Stickstoffbilanz, die Ammoniakmenge des Urins und die Resorption im Darm. Von einer Behandlung mit Möbius'schem Serum sah H. Salomon (27) keine Wirkung auf den Eiweißhaushalt.

Der Stoffwechsel bei einfachen Kröpfen zeigt nach den bisherigen Untersuchungen keinerlei Abweichungen von der Norm. Der Gaswechsel in der Ruhe ist nicht verändert (s. oben S. 325), der Eiweißhaushalt und die zur Erhaltung des Gleichgewichts nötige Stickstoff- und Kalorienzufuhr zeigen keine besonderen Auffälligkeiten [M. Matthes (30)]. Bei Zufuhr von Schilddrüsentabletten verhält sich der Eiweißstoffwechsel ähnlich wie bei Gesunden [Irsai, Dinkler (42)].

D. Beziehungen der Schilddrüse zum Kohlenhydratstoffwechsel.

Früher vielleicht etwas überschätzt, sind diese Beziehungen in späterer Zeit richtiger gewürdigt worden. Sie bekunden sich darin, daß leicht Zuckerausscheidung im Urin eintritt, wenn größere Mengen Schilddrüsensubstanz im Körper wirksam sind.

Am deutlichsten zeigt sich das bei der Basedowschen Krankheit. Sie führt in nicht ganz seltenen Fällen zum Diabetes mellitus. Von den älteren Beobachtungen gehören nach Hannemann mindestens 12 Fälle sicher hierher, nach Naunyn einige mehr (43). Naunyn führt noch je einen Fall von Schmitz, Grube und Bettmann an. Ich fand ferner zwei kurze Angaben von E. Schreiber u. Waldvogel und H. Salomon und eine genauere Beschreibung eines Falles bei Grawitz (43). v. Noorden sah viermal Diabetes mit Basedowscher Krankheit vereinigt. Unter 59 Fällen von Basedow traf A. Kocher (43) zweimal spontane Glykosurie. — Fälle von schwerem Diabetes sind jedenfalls selten, der Eintritt eines Coma diabeticum ist nur zweimal beschrieben worden, von Budde und von Hannemann (43). Im Urin des letzteren Falles fand ich reichlich Azeton, Azetessigsäure und Oxybuttersäure. Welcher Art die Beziehungen der Basedowschen Krankheit zur Glykosurie und zum Diabetes sind, ob die Leber oder das Pankreas[1]) geschädigt werden, ist unbekannt. Gegen-

1) Direkte Beziehungen der Schilddrüse zum Pankreas, die Lorand auf Grund histologischer und experimenteller Untersuchungen annimmt, sind unbewiesen. — Beim Eintreten alimentärer Glykosurie nach Schilddrüsengebrauch wird man zunächst an die Leber zu denken haben. In Versuchen am Hunde wenigstens fand Geor-

über der außerordentlichen Häufigkeit der Basedowschen Krankheit ist das Hinzutreten von Diabetes aber doch verhältnismäßig selten. Auch die Disposition dazu, wie sie sich in dem besonders leichten Eintreten alimentärer Glykosurie zeigt, ist nicht so häufig, wie man zuerst meinte. Nachdem E. Ludwig und Fr. Kraus sie zum ersten Mal beobachtet hatten, fand sie Chvostek unter 8 Fällen fünfmal[1]) (44). Spätere Untersucher sind ihr sehr viel seltener begegnet (H. Strauß bei 17 Kranken nur dreimal, Zülzer, Friedheim, Naunyn, Magnus-Levy, A. Kocher fanden sie gar nicht oder nur einzelne Male). v. Noorden meint, daß sie nur in schweren, fortschreitenden Fällen von Morbus Basedowii zu treffen sei (44).

Außerhalb des Myxödems sind eine Reihe von Fällen beobachtet, wo Schilddrüsengebrauch entweder zu echtem Diabetes, oder zu vorübergehender Glykosurie, oder aber zu leichterem Eintritt von alimentärer Glykosurie geführt hat. [Echter Diabetes bei Myxödem: Ewald (7); bei Akromegalie: Lorand (45). Vorübergehende Glykosurie: Dale James bei Psoriasis 9 Tage lang, Notthaft, Dennig[2]), von Noorden, Friedheim[3]) (46). Alimentäre Glykosurie: Mawin, H. Strauß, Bettmann, v. Noorden und viele Andere (47).] Nach den übereinstimmenden Erfahrungen und Ansichten der meisten Autoren kann man als sicher annehmen, daß die Schilddrüse da, wo sie eine deutliche Zuckerausscheidung herbeiführt, nur als „Agent provocateur" wirkt, wie sich H. Strauß ausdrückt, d. h. nur bei einer schon vorhandenen Disposition. Das gilt sicher für den Akromegaliefall von Lorand, und für die Fettleibigen, die v. Noorden, Dennig, Notthaft, Friedheim und Andere beobachtet haben. Hier ist der Diabetes noch latent oder zeitweise nicht sichtbar gewesen. (Ein sehr klarer Fall bei Friedheim.) Für die Steigerung bestehender Glykosurie durch Schilddrüseneingabe im Diabetes mellitus hat Grawitz (43) ein sehr beweisendes Beispiel beigebracht (Steigerung von 40 auf 80 g Zucker längere Zeit hindurch). — Die Fälle alimentärer oder spontaner Glykosurie bei Fehlen einer uns erkennbaren Disposition sind denn doch sehr selten, ihr Auftreten überhaupt lange nicht so häufig,

---

giewsky Zuckerausscheidung nach Schilddrüsengaben nur dann, wenn er große Mengen Kohlenhydrate fütterte, wenn also die Glykogenlager gefüllt waren. — Auch eine Beobachtung von Porges (44a) verdient wiedergegeben zu werden. Er fand bei einem mit Schilddrüsentabletten behandelten Hunde nach Eingabe von großen Mengen Rohrzucker Lävulose im Urin. Auffallend ist nicht sowohl die Natur des ausgeschiedenen Zuckers, da Lävulose auch beim normalen Hunde nach viel Rohrzucker auftreten kann, als vielmehr das lange (17tägige) Ueberdauern der alimentären Lävulosurie nach Aussetzen der Thyreoideazufuhr.

1) Chvostek (44) fand dabei einmal ein „Polysaccharid" im Harn.

2) Dennig (46) glaubt Galaktose in Händen gehabt zu haben. Die Angabe wird ohne Kritik oft angeführt, indes fehlen ausreichende Beweise für Dennig's Vermutung, daß es sich um Milchzucker gehandelt habe.

3) Ein häufig zitierter Fall von Béclère (46), bei dem Zucker aufgetreten sein soll, ist mir nach Einsicht der Originalpublikation zweifelhaft.

wie in Bettmann's Versuchen, der sie bei 48 % seiner Hautkranken feststellte. Mawin fand sie im Ganzen nur in 8 %, H. Strauß bei Nervösen, die an sich zu alimentärer Glykosurie neigen, nur in 20 %. Das Auftreten spontaner Glykosurie vollends, auf das fast alle Autoren unter dem Eindruck der Ewald'schen Mitteilung geachtet haben, ist außer bei „latentem Diabetes" entschieden überaus selten (46 u. 47).

Als Gegenstück zu der Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Zucker bei der Basedowschen Krankheit hat man auf eine Erhöhung beim Myxödem gefahndet. Hirschl (48) hat sie in der Tat in zweien seiner Fälle noch bei 200 g, in einem dritten noch bei 500 g Traubenzucker nicht erreicht. Man kann das vielleicht durch eine Verlangsamung der Resorption aus dem Darmkanal erklären. Knöpflmacher (48) hat Hirschl's Ergebnisse auch beim sporadischen Kretinismus bestätigt und gezeigt, daß bei der Besserung durch Organbehandlung die Assimilationsgrenze zu physiologischer Höhe herabsank.

Allen bisher angeführten Ergebnissen ist das eine gemeinsam, daß eine Verstärkung der Schilddrüsenwirkung im Körper den normalen Verbrauch der Kohlenhydrate, oder, vorsichtiger ausgedrückt, die vollständige Retention des Zuckers im Organismus erschwert. Demgegenüber ist es auffallend, daß in einigen Fällen von unbehandeltem Myxödem gelegentlich Zucker im Urin gefunden worden ist [Campbell, Jürgens, Byron Bramwell, Magnus-Levy, Luxenburg (49)]. Doch scheint es sich überall um vorübergehende und geringfügige Glykosurie gehandelt zu haben. Bramwell spricht ausdrücklich von „A distinct trace of sugar"; ich fand bei einer Patientin nur an 2 folgenden Tagen 0,2 und 0,1 % Glukose [Drehung, Reduktion, Gärung, Osazon[1])]. Während der Behandlung trat auch nach Zufuhr von Zucker keiner mehr im Urin auf. Bei Luxenburg's 19 jährigem Mädchen dagegen blieb die Glykosurie („Spuren") während monatelanger, übrigens nicht sehr erfolgreicher Organbehandlung bestehen. — Die Zuckerausscheidung in diesen Fällen von der erkrankten Schilddrüse herzuleiten, geht nach unseren sonstigen Kenntnissen nicht an. An eine Ueberfüllung und gelegentliche Ausschüttung der Glykogenlagerstätten ist bei dem mäßigen Appetit solcher Kranken kaum zu denken. Ob es sich vielleicht um eine nephrogene Glykosurie handelt, kann erst durch weitere Untersuchungen festgestellt werden.

E. Zur Theorie der Schilddrüsenwirkung.

„Sekretionstheorie" und „Entgiftungstheorie".

1. Die verbreitetste Ansicht über die Wirkung der Schilddrüse im Organismus wird in der Sekretionstheorie [Baumann, E. Roos, Oswald u. A. (50)] ungefähr so ausgedrückt, daß die Thyreoidea im Kolloid einen wirksamen Stoff sezerniere, der durch die Lymphspalten in den Kreislauf

1) Bei den anderen Autoren fehlt eine Charakterisierung des reduzierenden Körpers als Traubenzucker.

übergehe [Heidenhain, Hürthle, Biondi (50)], und im übrigen Körper seine Wirksamkeit entfalte. Es können nur Vermutungen darüber angestellt werden, ob diese Wirkung durch Vermittlung des Zentralnervensystems[1]) zustande kommt, oder ob eine unmittelbare chemische Einwirkung auf die verschiedenen Systeme, die Muskeln, die Knochen, das Blut, das Sexualsystem stattfindet. Nur für die Wirkung auf das Herz ist eine gewisse Unabhängigkeit vom Gehirn und Rückenmark festgestellt worden [Cyon u. A. (51)].

Es wird vielfach angenommen, daß beim Fehlen des normalen Schilddrüsensekretes der Stoffwechsel nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ abnorm verlaufe, daß dann giftige Produkte, „Toxine", auftreten, die entweder normalerweise überhaupt nicht entständen, oder aber durch das Schilddrüsensekret entgiftet würden (so Oswald u. A.). Das Schilddrüsensekret wäre danach eine Art physiologischen „Antitoxins" für die im gesunden Haushalt entstehenden „Toxine". So sucht man ja auch umgekehrt in den modernen Bemühungen um eine Organtherapie des Morbus Basedowii diese Toxine aus dem Körper myxödematöser Tiere zu gewinnen und sie als Antidot gegen das bei dieser Krankheit zu reichlich zirkulierende „Antitoxin" zuzuführen. Doch sind die Bestrebungen, derartige Toxine aus dem Körper entdrüster Tiere zu isolieren, trotz vielfacher, angeblich positiver Ergebnisse noch nicht von sicherem Erfolge gekrönt worden [s. u. a. Formanek, Baldi (53)].

Herzberger (54) spricht von dem Antitoxin der Schilddrüse als einem „Thyreohaptin". Indes führt diese Uebertragung Ehrlich'scher, an sich überall anwendbarer Anschauungen und Ausdrücke auf dieses Gebiet nicht weiter, solange sie auf Spekulationen beschränkt bleibt, statt zu experimenteller Prüfung Anlaß zu geben.

2. Die „Entgiftungstheorie" [Notkin, F. Blum (55)] steht zu der „Sekretionstheorie" im Gegensatz, aber nicht, wie der Name andeutet, in dem Begriff der Entgiftung an sich, mit dem ja auch die Sekretionstheorie zum Teil rechnet, sondern in bezug auf den Ort der Entgiftung. Diese soll nicht durch ein der Schilddrüse entstammendes Sekret im übrigen Körper stattfinden, sondern ausschließlich in der Schilddrüse selber. Die Glandula thyreoidea greift nach F. Blum toxische Substanzen, die regelmäßig im Stoffwechsel entstehen, heraus und befreit so den Organismus von ihnen. Indem das Jod von der Schilddrüsensubstanz auf die Toxine übergeht, soll es sie entgiften und innerhalb der Drüse zerstören; darnach träte das Jod wieder an das Schilddrüsen-

1) Oswald (51) denkt auch bei der Beeinflussung der Stoffwechselvorgänge an eine primäre Wirkung auf die Nerven. — Man hat auch untersucht, ob die „autolytische" Eiweißzersetzung unter dem Einfluß der Schilddrüse gesteigert sei; Schryver (52) fand ein positives Ergebnis bei Organen von Thieren, die mit Schilddrüse gefüttert worden waren. Doch würde die auch von Oswald vermutete Steigerung der fermentativen Spaltung die Erhöhung der Oxydation allein nicht erklären. — Bei Zusatz von Schilddrüsensubstanz zu Leberbrei in vitro fand Wells (52) keine Steigerung der Autolyse.

eiweiß zurück, und würde zu neuer Entgiftung hier fest- und bereit gehalten. Das Jod übe so nur innerhalb der Schilddrüse, ohne sie je zu verlassen, seine spezifische Wirkung aus. F. Blum stützt seine Anschauungen darauf, daß er 1. die der Schilddrüse zugehörigen Lymphdrüsen und die entsprechende Lymphe jodfrei gefunden hat. Bei genauerer Würdigung der in Betracht kommenden quantitativen Verhältnisse verliert diese Beweisführung ihre Kraft. (Er analysierte nur 100 ccm sicher nicht ausschließlich von der Schilddrüse gelieferter Lymphe; 2. hat Blum den Jodgehalt der Schilddrüse von Hunden nach langer Fütterung mit jodfreier Nahrung ziemlich hoch gefunden und schließt daraus, daß er unvermindert geblieben sei, und demnach kein Jod aus der Drüse ausgetreten sein könne. Dem sind aber, ganz abgesehen von anderen theoretischen Einwänden, Versuche von Baumann und solche von Miwa und Stölzner (56) entgegenzuhalten, die in ähnlichen Versuchen einen sehr geringen Jodgehalt fanden. — Gegen Blum's Anschauungen spricht in erster Reihe die Wirksamkeit der Schilddrüsenzufuhr beim Myxödem, der kongenitalen Thyreoaplasie und der Cachexia strumipriva, wo ja die Schilddrüse in manchen Fällen vollständig fehlt. Hier kann die verfütterte Substanz sicherlich nur außerhalb der Schilddrüse wirken. Blum's Entgegnung, daß die Heilung des Myxödems nur durch die Steigerung der Verbrennungsprozesse zustande komme, widerspricht allen klinischen Erfahrungen. Uebrigens gibt Blum damit bereits zu, daß wenigstens die Stoffwechselsteigerung durch Thyreoideasubstanz von der Anwesenheit der Schilddrüsenzellen unabhängig ist. Des weiteren spricht noch gegen Blum, daß der spezifisch wirksame Jodkörper nach Oswald und anderen nicht in den Zellen aufgehäuft ist, in die wir etwaige Entgiftungsprozesse zu verlegen geneigt sind, sondern in dem relativ zähen Kolloid; das zu entgiftende „Toxin“ müßte also erst in dieses hinein diffundieren, um hier ohne Zellenwirkung, durch einen rein chemischen Prozeß entgiftet zu werden[1]).

Die wirksame Substanz der Schilddrüse.

Hier sei nur eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Tatsachen gegeben. Das von Baumann entdeckte Jod findet sich nur in organischer Bindung, und zwar in einem Eiweißmolekül [Baumann, Tambach, F. Blum, Oswald (57)]. Dieser Eiweißkörper, das jodhaltige Thyreoglobulin (Oswald), kommt nur im Kolloid vor und nicht in den Zellen [Hutchison (57), Oswald]; doch sollen nach Th. Kocher (57) auch kolloidfreie Kröpfe gelegentlich Jod enthalten können. Die Wirksamkeit der „Jodsubstanz“ geht durch Behandlung mit Pepsin, Trypsin, schwachen Alkalien und starken Säuren nicht verloren. Bei der Verdauung werden jodhaltige Albumosen gebildet (Oswald), denen nach Hutchison eine schwache Wirkung beim Myxödem zukommt, und Peptone, die Oswald jodfrei, Tambach jodhaltig fand. Jodfreie Pep-

1) Eine eingehende Kritik von Blum's Anschauungen hat auch Fr. Kraus (55) in seinem Referat gegeben.

tone sind jedenfalls unwirksam (Hutchison). Die spezifische Wirkung ist noch in einem kleinen durch Zerkochen mit Salzsäure gewonnenen Bruchstück enthalten, dem Thyrojodin oder Jodothyrin Baumann's (Roos), das bei wechselndem Jodgehalt sicherlich kein einheitlicher Körper ist. Wenn ihm auch nach übereinstimmenden klinischen und experimentellen Erfahrungen noch die volle Wirksamkeit[1]) zukommt, so ist es nach Tambach doch nicht der Körper, der im Organismus selber zur Wirkung kommt; denn es entsteht nach ihm nicht durch Pepsin- und Trypsinverdauung und kann sich also beim Verzehren der Schilddrüse nicht im Darmkanal bilden. Doch kann wohl im Organismus selber noch eine tiefergehende Zerlegung sowohl der pankreatischen Spaltprodukte wie auch des Thyrojodins statthaben. Diese tieferen

---

1) Als Prüfstein, ob ein aus der Schilddrüse isolierter Körper noch die physiologischen Wirkungen hat, können dienen:

1. die akute Wirkung auf den Puls (Hellin), die indes nur bei riesigen Mengen klare Ergebnisse liefert, und die auf das Herz (Cyon u. A.);
2. die Wirkung auf den N- (und P-) Stoffwechsel (E. Roos) und speziell die auf den Gaswechsel (Magnus-Levy); der Nachweis von Gewichtsverlusten allein ist wenig zuverlässig;
3. die Verkleinerung von Kröpfen (Emminghaus und Reinbach, Roos);
4. die Wirkung auf das Myxödem beim Menschen (Magnus-Levy, Leichtenstern, Th. Kocher u. A.);
5. die lebensrettende Wirkung bei thyreoidektomierten Tieren. Das Ergebnis letzterer Untersuchungen ist aber für die menschliche Pathologie nicht entscheidend. Nach Wormser's sowie Stabel's (58) sorgfältiger experimenteller und kritischer Prüfung ist, entgegen der Ansicht anderer Autoren (Baumann, Goldmann, Roos, Hildebrandt, Hofmeister, Irsai) kein einziges isoliertes Produkt imstande, bei schilddrüsenberaubten Tieren die Wirkung der zugeführten Gesamtsubstanz der Schilddrüse zu ersetzen, d. h. ihr Leben zu erhalten. Aber im Tierexperiment handelt es sich zumeist um akute Tetanie, und diese soll nach Moussu's, Vassale's und Generali's Untersuchungen, denen sich auch A. Biedl und Chvostek, A. Pineles (60) sowie Andere anschließen, nicht von der Entfernung der Schilddrüsen, sondern von der der Nebenschilddrüsen oder Epithelkörperchen abhängen. Deren physiologische Funktion ist aber eine ganz andere, wie die der Schilddrüse (12a).

Was die theoretisch zunächst wichtigsten Körper anlangt, so ist die Wirksamkeit für das Thyreoglobulin nachgewiesen durch seine Einwirkung auf den Stickstoffwechsel (Oswald), das Herz (Cyon und Oswald) und seine Heilkraft beim Myxödem (Magnus-Levy). Das Thyrojodin hat allen unter 1—4 genannten Proben stichgehalten. Wenn es nach einigen Autoren [Gluzinsky und Lemberger, A. Schiff, J. Bloch, Fr. Voit, Th. Kocher (61)] etwas schwächer wirkt, als die gesamte Schilddrüse, so ist das prinzipiell nicht wichtig. Im übrigen fehlt uns ja ein brauchbarer Maßstab zum rationellen Vergleich, welche Mengen einander entsprechen (abgesehen von dem dazu benutzten aber sicher nicht ausschließlich entscheidenden absoluten Jodgehalt), umsomehr, als es sich nicht um einheitliche chemische Körper handelt. Fr. Voit, der den Jodgehalt als maßgebend ansieht, fand in seinem Versuch den Jodgehalt des schwächer wirkenden Jodothyrins geringer als den seiner Schilddrüsentabletten.

Spaltungsprodukte könnten entweder selbst noch die volle physiologische Wirksamkeit besitzen, oder sie nach einer obligaten Synthese wieder gewinnen. — Nach Oswald steckt das Jod nicht im Tyrosinmolekül, nach M. Mosse's und C. Neuberg's (59) Untersuchungen an jodierten Eiweißkörpern könnte es vielleicht in der Phenylgruppe enthalten sein.

Nur die jodhaltigen Produkte der Schilddrüse sind spezifisch wirksam (Baumann, Roos, Hutchison, Oswald u. a.), dagegen nicht das jodfreie Thyreoglobulin Oswald's (vgl. auch Cyon und Oswald), das Nukleoproteid Oswald's und die eiweißfreien Auszüge der Schilddrüse, die S. Fränkel's Thyreoantitoxin und die Basen Drechsel's (62) enthalten (Baumann, Roos, Hutchison, Magnus-Levy). — Im allgemeinen wirken bei der Verfütterung jodreichere Drüsen in gleichen Mengen stärker, als die daran ärmeren (Baumann, Roos, Oswald u. A.). Es läßt sich aber nicht entscheiden, ob die Drüsen dann ein jodreicheres Thyreoglobulin besitzen oder mehr Jodthyreoglobulin von konstantem Jodgehalt. Eine Trennung des jodfreien von dem jodhaltigen Thyreoglobulin ist eben noch nicht gelungen (Oswald) und die chemische Einheitlichkeit des Jodthyreoglobulins noch zweifelhaft. — Eine Anreicherung der Schilddrüse mit Jod in organismo ist möglich durch Verabreichung von Jodalkali und von organisch gebundenem Jod (Baumann, Roos, Blum, Oswald). Damit steigt auch ihre Wirkung; hingegen läßt eine Jodierung des Schilddrüseneiweißes oder doch des Jodothyrins in vitro ihre besonderen Kräfte verschwinden (Blum, Roos, Oswald, Hutchison). Auch andere künstlich jodierte Eiweißstoffe besitzen entgegen den Angaben Blum's keinerlei spezifische Eigenschaften. Diese fehlen nach Baumann auch Drechsel's Gorgonin, dem jodhaltigen Körper aus Korallen, während das, angeblich aus Tangen hergestellte Entfettungsmittel „Korpulin" nach H. Salomon den Stickstoff und Gasumsatz beim Menschen steigert, also ähnlich wirkt, wie die Schilddrüsensubstanz (62a).

Jod als Salz eingenommen entfaltet keinerlei Wirkung beim Myxödem. Es beeinflußt bei dieser Krankheit weder das klinische Bild, noch den Eiweißhaushalt, noch den Sauerstoffverbrauch (Magnus-Levy). Auch bei anderen Kranken und beim Gesunden ist es nach den beiden letzten Richtungen hin ohne jeden Einfluß. [Für das Eiweiß siehe Boekh und Cederkreutz[1]), für O_2 und CO_2 Magnus-Levy, für CO_2 Bloch, Cederkreutz (63)]. Ebenso übt auch Hypophysissubstanz auf den Gaswechsel und das klinische Bild des Myxödems keine Wirkung aus (Magnus-Levy) (vgl. auch S. 351); desgleichen Ovarialsubstanz [Hutchison (64)].

Quantität des Jods in der Schilddrüse.

„Normale Schilddrüsen" enthalten beim Menschen je nach der geographischen Abstammung 0,3 bis 0,9 mg Jod auf 1 g Trs., die ganze Drüse 2 bis 9 mg Jod [Baumann, Oswald u. A. (65)]. Jodfrei sind die

1) Weiteres darüber bei O. Löwi in diesem Handbuch.

Schilddrüsen von Föten und Neugeborenen [Baumann, Fr. Weiß, Charrin, L. B. Mendel, Miwa und Stölzner (65)], die von Züricher Kälbern (Oswald). Auch Hühnereier sind frei von organischem Jod (Miwa und Stölzner), selbst dann, wenn die Hühner Jodalkali bekommen hatten (Levene). Bei Kindern über einem Jahr, also nach Aufnahme gemischter Nahrung, findet sich bereits Jod, aber wenig (Baumann, Jollin, Charrin, Fr. Weiß); nach Oswald ist der Jodgehalt bei Kindern nur absolut kleiner, entsprechend der geringeren Masse, nicht relativ. Einige wenige Untersuchungen im Greisenalter ergaben einen niedrigen Jodgehalt (Baumann, Jollin). In der Schwangerschaft soll der Jodgehalt stark absinken (Monéry; nach Th. Kocher bis auf $^1/_{80}$ der Norm). — Kröpfe enthalten zwar nach Baumann meist relativ weniger Jod als gesunde Organe, aber nach Oswald, Fr. Weiß (65), Monéry (66), A. Kocher (67) absolut oft mehr (bis 50 und selbst 100 mg Jod). Rein parenchymatöse Kröpfe hingegen sind nach Oswald vollständig jodfrei, nach Th. Kocher (67) zum mindesten jodarm. Dahin gehören vor allem die Basedowkröpfe [Seligmann, Oswald, E. Gley; M. Matthes fand 0 bis 0,002 mg Jod in 1 g Trs., Th. Kocher $^1/_{30}$ des normalen Jodgehaltes[1]) (68)]. Rein fibröse Kröpfe sind ebenfalls jodfrei, desgleichen cystisch entartete Partien [Oswald, ebenso ein Myxödemkropf von Monéry (66)]. Ein Adenokarzinom der Schilddrüse wurde jodfrei, seine Metastasen jodhaltig gefunden [C. A. Ewald (69)]. Nach Oswald geht der Jodgehalt zwar im allgemeinen dem Kolloidgehalt parallel, indes nimmt das Jod bei starker kolloider Degeneration wieder ab, selbst bis zum Verschwinden.

Pflanzenfresser haben einen hohen, Omnivoren einen geringeren und Fleischfresser den niedrigsten Jodgehalt, bei letzteren kann er sogar ganz vermißt werden [Baumann, E. Roos, Oswald und andere (70)]. Während aber Jodfütterung alsbald zum Auftreten und zur Vermehrung des organischen Jods der Schilddrüse bei Hunden führt, soll das nach Anselm bei der Katze nicht der Fall sein, sie soll auch nach Jodfütterung kein Jod enthalten [von Boeniger neuerdings widerlegt (70)]. —

Jod in anderen Organen. Seine Anwesenheit wurde von Baumann (71) fast überall geleugnet, später wurde es an verschiedenen Stellen gefunden. Doch ist es zweifelhaft, ob alle Autoren mit der gleichen Sorgfalt gearbeitet haben, wie der Entdecker des Schilddrüsenjods. Jedenfalls ist der relative Jodgehalt anderer Organe, mit Ausnahme vielleicht der Nebenschilddrüsen, außerordentlich viel geringer als der der Schilddrüse. Folgende Angaben (71) fand ich:

Hypophysis: Kein Jod (Baumann, Rositzky, Paderi), etwas Jod [Ewald, Schnitzler (71)].

Thymus: Sehr wenig Jod (Baumann), kein Jod [L. B. Mendel (71)].

Muskeln: kein Jod (Baumann, Treupel, Zülzer), wenig Jod nach Jodfütterung [F. Blum (71)], wenig Jod (Bourcet).

---

1) Ein größerer Jodgehalt einzelner Basedowkröpfe (vergl. S. 342, Anm. 2) war durch arzneiliche Jodzufuhr verursacht worden.

Milz: Barrel fand in der großen Rindermilz absolut ebensoviel Jod wie in der Schilddrüse, relativ freilich sehr kleine Mengen.

Ovarien: Beim Schwein etwas Jod (Barrel).

Nebenschilddrüsen: Beim Menschen absolut und relativ mehr Jod als in der Schilddrüse (L. B. Mendel), wenig Jod (Chenu und Morel).

Nebennieren: Etwas Jod (Barrel).

Haare: Für gewöhnlich jodfrei, nach Jodgebrauch stark jodhaltig [Howald, Drechsel (71)].

Milch: Je nach der Nahrung fehlt oder findet sich Jod (Bourcet).

J. Justus (71) endlich konnte in allen menschlichen Organen Jod nachweisen: auch er fand die Schilddrüse prozentisch noch immer 8 bis 10mal jodreicher, als die im Jodgehalt folgenden Organe (Leber, Niere, Ovarium u. s. w.). Zu gleichen Ergebnissen ist auch Boeniger jüngst auf Kraus' Klinik gelangt.

In der Schilddrüse kommt nach Nagel und E. Roos (72) kein organisches Brom vor, auch nicht nach Bromgebrauch. Baldi will jedoch Brom in der Schilddrüse gefunden haben, auch in der Hypophysis soll es in Spuren vorhanden sein [Paderi (72)].

Arsen (73) findet sich nach A. Gautier und G. Bertrand in der Schilddrüse und in ektodermalen Organen, nach Bertrand auch bei Tieren der Tiefsee, wo eine zufällige Verunreinigung ausgeschlossen ist. Nach Gautier soll es beim Mann mit den Haaren, beim Weib auch noch mit dem Menstrualblut aus dem Körper austreten. Das Vorkommen von Arsen wird von deutschen Forschern (Hödlmoser und anderen) bestritten, indessen macht Bertrand's analytische Methodik einen äußerst zuverlässigen Eindruck.

Einige kritische Bemerkungen über die Sekretionstheorie.

Trotzdem auch wir Anhänger der Sekretionstheorie und der Lehre von der spezifischen Bedeutung des organischen gebundenen Jods sind, müssen wir doch auf einige Schwierigkeit und Lücken dieser Theorie hinweisen.

Sie liegen im wesentlichen darin, daß wir zwar die Menge der in der Schilddrüse jeweils vorhandenen Jodsubstanz bestimmen können, nicht aber die Menge, die dauernd neugebildet wird und in den Körper übergeht. Ebensowenig wissen wir auch nur das geringste über die verschiedene „Stärke" etwaiger ungleich jodreicher Jodsubstanzen, und über ihr Schicksal im Organismus. Nicht jedes Milligramm dieser „Substanz" oder „Substanzen" braucht im Organismus spezifisch zu wirken, es kann ein Teil durch Eingehen indifferenter Verbindungen abgefangen oder nach Ehrlich's treffendem Bilde „abgelenkt" werden. Das wäre, auch wenn dabei noch keine Zerstörung in chemischem Sinne stattfände, in biologischer Hinsicht jedenfalls eine Zerstörung, eine Vernichtung der besonderen Kräfte. Wir wissen nichts darüber, ob die wirksame Substanz nach Ausübung ihrer eigentüm-

lichen Wirkung vielleicht wieder „regeneriert" wird (innerhalb oder außerhalb der Schilddrüse), ob sie also nicht vielleicht einem mehrfachen Kreislanf unterliegt, ähnlich wie das z. B. für die Gallensäuren nachgewiesen ist, u. s. w.; d. h. wir wissen eben nichts über ihre Zerstörung im Organismus. — Einige dieser Punkte, mit denen die Unsicherheiten der Sekretionstheorie noch keineswegs vollständig aufgezählt sind, seien im folgenden noch etwas weiter ausgeführt.

Die Jodfreiheit oder Jodarmut der Schilddrüsen bei Fleischfressern und bei saugenden Tieren hängt sicher mit den gleichen Eigenschaften ihrer Nahrung zusammen. Die vollständige Gültigkeit der Jodsekretionstheorie würde hier die Hülfshypothese erfordern, daß die kleinen Mengen Jod, die die Nahrung diesen Tieren vielleicht doch gewährt, ausreichend seien, um in der Schilddrüse regulär verwandt und alsbald in den Kreislauf ergossen, die nötigen Funktionen im Körper auszuüben; für Aufstapelung eines Vorrats von Jodsubstanz seien aber die geringen Mengen nicht ausreichend. — Eine ganz andere Erklärung würden die Verhältnisse beim Morbus Basedowii erheischen: Basedowstrumen sind häufig, wenn auch nicht immer, rein parenchymatös, d. h. kolloidarm[1]) und zumeist auch jodarm (siehe oben). Hier besagt die Hilfshypothese, daß die Drüse in dieser Krankheit das Jod oder vielmehr die Jodsubstanz nicht genügend zu fixieren imstande sei[2]) (Th. Kocher). Dazu müßte man aber noch hinzusetzen, daß sie trotzdem dauernd mehr organische „Jodsubstanz" bilde als das normale Organ. Wäre das nicht der Fall, so würde ja nach Ausschüttung und Verbrauch des ursprünglichen Vorrats der tägliche Nachschub wirksamer Substanz nicht größer sein als beim normalen Menschen[3]). Als Größe dieser „normalen Sekretmenge"

1) Hämig nimmt an, daß bei Kranken mit kolloidhaltigen Strumen die Kolloidentartung älteren Datums und die Basedowsche Krankheit erst später hinzugetreten sei. Solche kolloidhaltige Strumen fanden Hämig, Oswald, Reinbach u. A. (73a).

2) Wenn Kocher eben dieser Eigenschaft halber die Basedowstruma als eine „Hypothyrea" bezeichnet, so erscheint uns das inbezug auf die Sektretionstheorie ungerechtfertigt und muß zu Verwirrung führen. [Doch scheint Th. Kocher, sofern wir den mündlichen Vortrag in München richtig verstanden haben, doch ein Anhänger der Lehre von der Hyperthyreosis beim Morbus Basedowii zu sein. (Anm. b. d. Korr.)]. — Im übrigen geht der Basedowstruma die Fähigkeit nicht ab, bei genügendem Angebot von Jod in der Nahrung, dies in organischer Bindung aufzustapeln. Baumann und Oswald (74) fanden nach Jodgebrauch jodreiche Basedowstrumen.

3) Man müßte denn annehmen, daß die gleiche Menge der gleichen, in den Körper übergegangenen „Jodsubstanz" beim Basedowkranken stärker wirke, als beim Gesunden. Das wäre auf verschiedene Weise vorstellbar, unter anderem auf folgende: Die „Jodsubstanz" übt ihre eigentümliche Wirkung höchst wahrscheinlich chemisch, d. h. durch Eingehen einer festeren oder lockeren Verbindung aus. Es wäre nun denkbar. daß beim Gesunden oder Kranken die Wirksamkeit mit dem einmaligen Eingehen der chemischen Verbindung nicht erschöpft wäre, d. h. daß die spezifisch wirkende Substanz wieder frei werde und so noch ein- oder mehreremale von neuem wirken könne, und vielleicht beim Basedowkranken häufiger als beim Gesunden. — Gewiß sind diese und ähnliche Vor-

könnte man versucht sein, jene kleinste Menge anzusehen, die beim einmal geheilten Myxödemkranken eben ausreicht, um einen Rückfall zu verhüten, d. h. eine Menge entsprechend ungefähr 0,3 mg organischen Jods. Aber es ist durchaus fraglich, ob diese zugeführte Menge insgesamt im Körper (eventl. nach vorheriger Synthese oder Veränderung) als das „spezifische Substrat“ wirkt, ob nicht ein Teil und selbst der größte vorher anderweitig verbraucht oder zersetzt wird. Dieser Hinweis kommt auch als eine der Möglichkeiten in Betracht für die Erklärung des Umstandes, daß Schilddrüsensubstanz der gleichen Herkunft bei einzelnen Personen so starke Wirkungen entfaltet, während viel größere Mengen bei anderen gänzlich wirkungslos bleiben. Es muß immer wieder darauf hingewiesen werden, daß eine arithmetische Addition eingenommener Jodsubstanz zu der im Körper gebildeten hinsichtlich der Wirkung nicht stattfindet. Und andererseits braucht ja auch nicht alle aus der Schilddrüse austretende Substanz im Körper für die uns bisher bekannten Zwecke verwertet zu werden. Es wäre ja denkbar, daß ein Teil davon der besonderen Wirksamkeit dadurch entzogen wird, daß andere „Nebenverbindungen“ entstehen, und so für die uns bisher allein bekannte wichtigste Verwendung verloren geht.

Sind also die rein quantitativen Verhältnisse der Schilddrüsensekretion noch fast gänzlich unbekannt, und viel zu verwickelt, um die Lehre von der „Hyperthyreosis“ im einzelnen durchzuführen, so sind qualitative Abweichungen der Schilddrüsenfunktion, d. h. die Frage einer Dysthyreosis, vom chemisch-physiologischen Standpunkt überhaupt noch gar nicht mit Erfolg zu erörtern. Was auf diesem Gebiet bisher vorgebracht wurde, ist lediglich Spekulation. Auch geht den Hypothesen bisher jeder heuristische Wert ab, da sie zu analytischer oder experimenteller Erforschung bisher keine Angriffspunkte gewiesen haben.

A. Kocher (75) hat sich bemüht, durch Verfolgung der Jodausscheidung nach Eingabe von 0,2 g IK das Schicksal des Jods bei Gesunden und bei Kröpfigen zu ergründen. Er fand bei manchen Kröpfigen (so bei einzelnen Myxödematösen, aber auch bei sonstigen Formen) eine stärkere Zurückhaltung von Jod im Körper als bei Gesunden, hingegen bei anderen eine Hergabe von Jod aus dem Organismus. Im letzteren Fall verkleinerten sich die Kröpfe unter Abnahme des relativen und absoluten Jodgehaltes. Indes sind die absoluten Mengen des vom Körper hergegebenen oder in ihm verbliebenen Jods doch viel zu groß (bis zu 50 mg am Tage), um sie in der Hauptsache oder gar ausschließlich auf den Jodwechsel der Schilddrüse zu beziehen. Durch

---

stellungen nur Hypothesen, für deren Möglichkeit oder Wahrscheinlickeit wir uns keineswegs einsetzen wollen. Aber derartige und andere Möglichkeiten müssen in Betracht gezogen werden, wenn es gilt, die Richtigkeit, den Wert und die noch vorhandenen Lücken der „Jodsekretionstheorie“ zu prüfen.

diese Untersuchungen sind zwar gewisse therapeutische Fingerzeige gewonnen, aber eine befriedigende Aufklärung der Abhängigkeit pathologischer Erscheinungen vom Jodstoffwechsel haben sie nicht gebracht. — Das Gleiche gilt von einem anderen Ergebnis Th. Kocher's. Er fand ein gewisses gegensätzliches Verhalten zwischen dem Gehalt an Phosphor (Gesamt-P oder Mineral-P?) und dem an Jod in der Drüse. Der eine soll steigen, wo der andere abnehme. Zufuhr von metallischem Phosphor bewirkt nach Kocher, namentlich beim Mb. Basedowii eine starke Zunahme des Jodgehaltes (in einem Fall von 0,008 mg auf 1,02 mg J.), indem das Fixationsvermögen der Drüse für Jod wüchse; der Phosphorgehalt nahm dabei um 40 % ab.

Literatur.

A. Myxödem.

1. Zusammenfassende Darstellungen: C. A. Ewald, Erkrankungen der Schilddrüse. Nothnagels Handb. Leipzig **1896**. — Buschan, Ueber Myxödem. Leipzig **1896**. — Byron Bramwell, Anaemia etc. Edinburgh **1899**. (Myxoedema S. 287f.) — Heinsheimer, Entwickung und Stand der Schilddrüsenbehandlung. München **1895**. — Report on myxoedema. Transactions of the clinical society. **21**. Suppl. London 1888. — Thorel, Pathologie der Schilddrüse. Erg. Path. **7**. 169ff. **1902**. — W. Scholz, Ueber Kretinismus. Berlin 1906. Vergl. auch unter Lit. Nr. 3. — Vergl. ferner über die spezielle Bedeutung der Gland. parathyreoideae oder Epithelkörperchen: A. Biedl, Innere Sekretion. Wiener Klinik. **1903**. Okt./Nov. — A. Pineles, Physiologie der Schilddrüse und Epithelkörperchen. Grenzg. Chir. Med. **14**. 120ff. **1904**. Siehe auch Fr. Kraus u. Th. Kocher, Referate über die Pathologie der Schilddrüse und die daran anschliessende Diskussion auf d. **24**. Kongr. f. i. Med. zu München **1906**. Diese neuesten Angaben konnten bei der Korrektur nur zum Teil berücksichtigt werden.
2. Magnus-Levy, a) Untersuchungen zur Schilddrüsenfrage. Zt. klin. M. **33**. 269ff. 1897. Siehe S. 286ff. — b) Ueber Myxödem. Ebenda. **52**. 201ff. 1904. — Andersson, Stoffwechsel bei Myxödem u. s. w. Hygiea (schwed.). **60**. 1898 u. Maly Tch. **1899**. 427.
3. Ord and White, Urine in myxoedema after thyreoid gland. Brit. med. J. **1893**. 2. 216. — Vermehren, Stoffwechsel nach Behandlung mit Gland. thyr. D. med. W. **1893**. 1037. — Magnus-Levy, s. Nr. 2a. — Widal u. Javal, Echanges nutritifs chez un myxoedémateux. C. r. soc. biol. **54**. 495 u. Maly Tch. **1902**. 734. — Andersson, s. Nr. 2. — W. Scholz, Verhdl. Kongr. inn. M. **1902**. 475 und: Ueber den Stoffwechsel der Kretinen. Zt. exper. Path. **2**. 271. 1905.
4. Gaswechselversuche bei operierten Tieren: Ernst Maier, Stoffwechsel thyreoektomierter Kaninchen. Inaug.-Diss. Würzburg **1897**. — Baldoni, Acc. di Roma. **25**. 319. 1899 u. Maly Tch. **1899**. 558. — L. Smith, Wirkung der Thyreoektomie bei Kaninchen. Journ. of. phys. **16**. 378. u. Maly Th. **1898**. 378. — Michaelsen, Einfluß der Exstirpation der Schilddrüse auf den Gaswechsel. Pflügers Arch. **45**. 622. 1889. — J. Bloch, s. Nr. 24.
5. Andere Stoffwechselversuche an operierten Tieren: Dutto e Monaco, Stoffwechsel bei Hunden nach Thyreoidektomie. Arch. ital. de Biol. **24**. 196. 1895. — E. Roos, Ueber die Wirkung des Thyrojodins. Zt. phys. Ch. **22**. 18. 1896. Siehe S. 58. — ver Eeke, Corps thyreoide et échanges organiques. Arch. internat. de pharmacol. **4**. 1897. S.-A. — Verstraeten, zit. bei ver Eeke. — Gluzinski

und Lemberger, Entfernung der Schilddrüse und Stoffwechsel (poln.). Maly Tch. 1899. 492. — Formanek, Zur Kenntnis der strumipriven Kachexie (böhmisch). Maly Tch. 1896. 555. — Ducceschi, Oxydationsvorgänge u. s. w. bei thyreoidektomierten Tieren. Arch. ital. de Biol. 26 u. 27 u. Maly Tch. 1897. 488.

6. E. Mendel, D. med. W. 1893. 25. — Zumbusch, Schilddrüsenbehandlung bei Myxödem u. s. w. Dermat. Zt. 2. 444. 1895. — Napier, Lancet. 9. 2. 805. 1893. — Ferranini, Ueber einen von der Schilddrüse unabhängigen Fall von Mitralinfantilismus. Arch. Psych. 38. 296 u. Bioch. Ctbl. 1905. 746. — Ord and White, s. Nr. 3. — Vermehren, s. Nr. 3. — Treupel, Stoffwechsel bei einem mit Jodothyrin behandelten Myxödem. Münch. med. W. 1896. 885. — Magnus-Levy, s. Nr. 2a. — Andersson, s. Nr. 2. — Widal und Javal, s. Nr. 3. — Calabresi, Congr. soc. méd. int. 1899. (Maly Tch. 1899. 474.)

7. C. A. Ewald (u. Breisacher), Fall von Myxödem u. s. w. B. klin. W. 1895. 25 u. 55. — Houghardy und Langstein, Stoffwechsel bei infant. Myxödem. Jb. Kindhk. 61. 634. 1905. — W. Scholz, s. Nr. 3.

8. Ord and White, s. Nr. 3. — Widal und Javal, s. Nr. 3. — Haushalter und Guérin, Stoffwechselstörungen bei infant. Myxödem. Rev. mens. des maladies de l'enfance, u. Maly Tch. 1902. 666. — Houghardy u. Langstein, s. Nr. 7. — Magnus-Levy, s. Nr. 2a. — W. Scholz, s. Nr. 3. — Mosler, zit. bei Buschan, s. Nr. 1a. S. 69.

9. Byron Bramwell, Anaemia and other diseases. Liverpool 1899. S. 311 ff. — Th. Pfeiffer und W. Scholz, s. Nr. 14. — Bleibtreu und Wendelstedt, s. Nr. 15. — Andersson und Bergmann, s. Nr. 14. — Jaquet und Svenson, s. Nr. 15.

10. Byron Bramwell, s. Nr. 9. S. 311. — Guérin, zit. bei Buschan, s. Nr. 1. S. 69. — Hofmeister, Folgezustände der Schilddrüsenexstirpation. D. med. W. 1896. 354. — Dieballa u. Illyes, Stoffwechseluntersuchungen an Brightikern unter Schilddrüseneinwirkung. Exper. Arch. 39. 272. 1897.

11. Buschan, s. Nr. 1. S. 66. — A. Schneider, Zusammensetzung des Blutes u. s. w. Inaug.-Diss. Dorpat 1891, u. Ctbl. Phys. 1891. 363. — Formanek u. Hascovec, Funktion der Schilddrüse. Hölder, Wien 1896. S. 32 u. 52. — Albertoni und Tizzoni bei Lanquiritio, Acc. di Siena. 1893. (Maly Tch. 1894. 422.) — A. G. Lévy, Blood of dogs after removal of the thyreoid. J. path. bact. 1898. 316, und Maly Tch. 1898. 429. — Masoin, Oxyhämoglobin im Blut Myxödematöser. C. r. soc. biol. 47. 73 u. 214, und Maly Tch. 1895. 210. — Lebreton, Du sang dans le myxoedème. Mercredi méd. 1895. 29. — Kraepelin u. Lézius, P. Ehrlich, zit. bei Gottstein. — G. Gottstein, Versuche zur Heilung der Tetanie. D. Zt. Nervenheilk. 6. 177.

12. Zésas, Bardeleben, Albertoni u. Tizzoni, E. Gley, Zanda, vgl. G. Gottstein, s. Nr. 11. — G. Fano, Rapporti funzionali del corpo tiroideo. Arch. ital. di clinica med. 1893, und Maly Tch. 1894. 436. — Hutchison, J. of phys. 23. 178. 1899.

12a. Vergl. Magnus-Levy, Organtherapie in Karewski's ärztlicher Bibliothek. Berlin 1906.

13. Stevenson, zit. bei Halliburton. — Halliburton, a) im Report on Myxoedema. Siehe Nr. 1. S. 48 ff. — b) Mucin in Myxoedema. J. path. anat. and bacter. 1892. 6, und Maly Tch. 1892. 569. — Harley, Pathology of myxoedema. Med. chir. transactions. 49. 197. 1884. — West, zit. bei Buschan, s. Nr. 1. S. 71/72. — Juergens, Myxödem. Petersb. med. W. 1889. 447. — Hunn u. Prudden, On myxoedema. Amer. Journ. of med. sciences. 96. 153. 1888.

13. Lebreton, s. Nr. 11. — Buzdygan, Zwei Fälle von Myxödem. Wien. klin. W. **1891**. 570. — Bramwell, s. Nr. 9. S. 336. — Bourneville, Mucine dans la peau d'un myxoedémateux. Arch. de neurol. 2. Série. **16**. 121. 1903.

B. Wirkung der Schilddrüsenzufuhr beim Nichtmyxödematösen.

14. Versuche bei **Nichtfettleibigen**: Vermehren, s. Nr. 3. — Ad. Dennig, Stoffwechsel bei Schilddrüsentherapie. M. med. W. **1895**. 389 u. 464. — K. Buerger, Stoffwechsel des gesunden Menschen bei Schilddrüsenfütterung. Inaug.-Diss. Halle 1895. — W. Scholz, Schilddrüsenbehandlung und Stoffwechsel des Menschen insbesondere bei Morb. Basedowii. Ctb. inn. M. **1895**. 1041 ff. — ver Ecke, s. Nr. 5. — P. Fr. Richter, Eiweißzerfall nach Schilddrüsenfütterung. Ctb. inn. Med. **1896**. Januar. — Gluzinski u. Lemberger, Einfluß der Schilddrüsenbehandlung auf den Stoffwechsel. Ebenda. **18**. 89. 1897. — Andersson u. F. Bergmann, Einfluß der Schilddrüsenbehandlung beim gesunden Menschen. Skand. Arch. Phys. **8**. 326. 1898. — Th. Pfeiffer u. W. Scholz, Stoffwechsel bei Paralysis agitans und im Senium. Einfluß der Schilddrüsentabletten. D. Arch. klin. M. **63**. 369 ff. 1899.

15. Versuche bei **Fettleibigen**: W. Zinn, Stoffwechselversuch mit Schilddrüsentabletten bei Fettsucht. B. klin. W. **1897**. 577. — L. Bleibtreu u. Wendelstedt, Stoffwechselversuch bei Schilddrüsenfütterung. D. med. W. **1895**. 347. — E. Grawitz, Thyrojodin und Stoffwechsel bei Fettsucht. M. med. W. **1896**. 312. — Magnus-Levy, s. Nr. 2a. S. 304 ff. — Jaquet u. Svenson, Stoffwechsel fettsüchtiger Individuen. Zt. klin. M. **41**. 375. 1900. s. S. 394 ff. — Schiödte, Thyreoidea bei Entfettungskuren. Boas Arch. **5**. 1. 1899.

16. Georgiewsky, Wirkung der Schilddrüsenpräparate auf den tierischen Organismus. Zt. klin. M. **33**. 153. 1897.

17. Dinkler, Stoffwechsel bei Gebrauch von Schilddrüsensubstanz. M. med. W. **1896**. 512. — Irsai, Vas u. Gara, Thyreoideapräparate bei Strumakranken. D. med. W. **1896**. 439. — Senator, Osteomalacie und Organtherapie. B. klin. W. **1897**. 109. — Th. Pfeiffer u. W. Scholz, s. Nr. 14. — A. Schiff, Beeinflussung des Stoffwechsels durch Hypophysis und Thyreoideapräparate. Zt. klin. Med. **32**. 284. 1897. — R. David, Schilddrüsenpräparate und Stickstoffausscheidung im Harn. Zt. Heilk. **17**. 439. 1896. — Treupel, Stoffwechseluntersuchung bei einem mit Thyrojodin behandelten Fall. M. med. W. **1896**. 117.

18. P. Fr. Richter, s. Nr. 14. — Fritz Voit, Stoffwechseluntersuchung am Hund mit frischer Schilddrüse und Jodothyrin. Zt. Biol. **35**. 116. 1897. — Andersson u. Bergmann, s. Nr. 14. — Andersson, Einfluß der Schilddrüsenbehandlung bei Myxödem. Skand. Arch. Phys. **14**. 224. 1903. — Magnus-Levy, s. Nr. 2a. — Andersson, s. Nr. 2. — Bleibtreu u. Wendelstedt, s. Nr. **14**. — Schiödte, s. Nr. 15. — Schöndorff, Einfluß der Schilddrüse auf den Stoffwechsel. Pflügers Arch. **67**. 395. 1897.

19. P. Fr. Richter, s. Nr. 14. — Dieballa, s. Nr. 10. — Paul Mayer, Einfluß von Nuklein- und Thyreoideafütterung auf die Harnsäureausscheidung. D. med. W. **1896**. 186. — David, s. Nr. 17. — Dennig, s. Nr. 14. — Pfeiffer u. W. Scholz, s. Nr. 14. — Irsai u.s.w. s. Nr. 17.

20. Roos, s. Nr. 5. — ver Ecke, s. Nr. 5. — Irsai, s. Nr. 17. — W. Scholz, s. Nr. 14. — Andersson u. Bergmann, s. Nr. 14. — Pfeiffer u. W. Scholz, s. Nr. 14. — K. Buerger, s. Nr. 14. — H. Senator, s. Nr. 17. — Richter, s. Nr. 14. — W. Scholz, s. Nr. 14. — Jaquet u. Svenson, s. Nr. 15. — A. Schiff, s. Nr. 17. — Georgiewsky, s. Nr. 16.

21. s. die Autoren unter 14 u. 15. — Tikanadse, Thyreoidin und Ausnutzung des Nahrungsfettes beim gesunden Menschen. Inaug.-Dissert. Petersburg 1897, und Maly Tch. **1897**. 486.

22. Magnus-Levy, Gaswechsel bei Thyreoida etc. B. klin. W. **1895**. Nr. 30. — Derselbe, s. Nr. 2a. — Thiele u. Nehring, Respiratorischer Gaswechsel bei Thyreoideapräparaten. Zt. klin. M. **30**. 41. 1896. — Stüve, Respiratorischer Gaswechsel bei Schilddrüsenfütterung, Morbus Basedowii u. s. w. Festschr. Städt. Krankenh. Frankfurt a. M. **1896**. Mahlau. — Jaquet u. Svenson, s. Nr. 15. — Andersson u. Bergmann, s. Nr. 14. — Speck, Abkühlung, Lichtreizung und Stoffwechselbeschleunigung. Zt. klin. Med. **43**. 377. 1901.

23. Byron Bramwell, s. Nr. 9. — Notthafft, Artefizieller akuter thyreogener Morbus Basedowii. Ctb. inn. M. **1898**. 353 ff. — Becker, D. med. W. **1895**. Nr. 37. — Jaenike, Thyreoideapräparate bei einigen seltenen Krankheitsfällen. Ctb. inn. Med. **1901**.

24. Bleibtreu u. Wendelstedt, s. Nr. 15. — Fritz Voit, s. Nr. 18. — J. Bloch, Einfluß von Jod, Thyrojodin und Thyraden auf den Stoffwechsel. Inaug.-Diss. Würzburg **1896**. — Schöndorff, s. Nr. 18.

C. Basedowsche Krankheit.

25. Größere Werke und Arbeiten: Möbius, Die Basedow'sche Krankheit in Nothnagel's Handbuch. Leipzig, Wien **1896**. — Buschan, Die Basedow'sche Krankheit. Leipzig, Wien **1896**. — Mannheim, Der Morbus Gravesii. Berlin **1894** — Byron Bramwell, Anaemia and other diseases. Edinburgh **1899**. Aufsatz über Basedow. — Minnich, Das Kropfherz. Leipzig **1904**.

26. Fr. Müller, Zur Kenntnis der Basedow'schen Krankheit. D. Arch. klin. Med. **51**. 335. 1893.

27. Magnus-Levy, s. Nr. 22 u. Nr. 2a. — Stüve, s. Nr. 22. — H. Salomon, Gaswechseluntersuchungen bei Morbus Basedowii u. s. w. B. klin. W. **1904**. Nr. 24.

28. Speck, s. Nr. 22.

29. W. Hirschlaff, Zur Pathologie und Klinik des Morbus Basedowii. Zt. klin. M. **36**. 200. 1899.

30. G. Lustig, Stoffwechsel bei der Basedow'schen Krankheit. Inaug.-Diss. Würzburg **1890**. — Fr. Müller, s. Nr. 26. — Gilles de la Tourette et Cathélineau, zit. bei Möbius, Nr. 25. S. 50. — Matthes, Zum Stoffwechsel bei Morbus Basedowii. Verh. 15. Kongr. inn. Med. **1897**. 232. — W. Scholz, s. Nr. 14. — A. Kocher, Ueber Morbus Basedowii. Grenzgeb. Med. Chir. **9**. 1—300. 1902. s. S. 141.

31. Buschan, s. Nr. 25. — Möbius, s. Nr. 25. S. 48. — Hirschlaff, s. Nr. 29.

32. May, Stoffwechsel im Fieber. Zt. Biol. **30**. 1. 1893.

33. Daddi e Marchetti, Ricambio materiale in un caso di morbo die Flaiani. La clinica moderna. **1904**. nach Biol. Ctb. **1904**. 752.

34. E. Schreiber u. Waldvogel, Zur Kenntnis der Harnsäureausscheidung. Exper. Arch. **42**. 69. 1899. — R. David, s. Nr. 17. — A. Kocher, s. Nr. 30. S. 141.

35. A. Kocher, s. Nr. 30. S. 140. — Byron Bramwell, s. Nr. 25. S. 400.

36. Chvostek, Alimentäre Glykosurie bei Morbus Basedowii. Wien. klin. W. **1892**. Nr. 18.

37. Boinet et Silber, zit. bei Möbius, Nr. 25. S. 50.

38. Schreiber u. Waldvogel, s. Nr. 34. — Dreschfeld, zit. bei Bramwell, Nr. 25. S. 400.

39. O. Hannemann, Glykosurie und Diabetes bei Morbus Basedowii. Inaug.-Diss. Berlin 1895. — Max Schmidt, Diabetes mellitus bei Basedow-Krankheit. Inaug.-Diss. Würzburg 1892.
40. A. Kocher, s. Nr. 30. S. 144.
41. Roos, s. Nr. 5.
42. Irsai, Vas u. Gara, s. Nr. 17. — Dinkler, s. Nr. 17.

D. Schilddrüse und Kohlenhydratstoffwechsel.

43. Hannemann, s. Nr. 39. — Naunyn, Diabetes mellitus. **1898**. S. 77 ff. — Schreiber u. Waldvogel, s. Nr. 34. — H. Salomon, s. Nr. 27. — Grawitz, Mb. Basedowii mit Diabetes mellitus. Fortschr. Med. **1897**. 849. — v. Noorden, Die Zuckerkrankheit. 3. Aufl. Berlin **1901**. S. 149. — A. Kocher, s. Nr. 30. S. 140. — Budde bei Hannemann, s. Nr. 39.
44. E. Ludwig u. Fr. Kraus, Wien. kl. W. **1891**. Nr. 46 u. 48. — Chvostek, s. Nr. 36. — H. Strauß, Neurogene und thyreogene Glykosurie. D. med. W. **1897**. 275. — Zülzer, zit. bei Naunyn, Nr. 43. — Friedheim, Nebenwirkungen der Thyreoidea. Festschr. B. Schmidt. Leipzig **1896**. — Naunyn, s. Nr. 43. S. 77 ff. — Magnus-Levy, s. Nr. 2a. S. 308 ff. — A. Kocher, s. Nr. 30. — v. Noorden, Schilddrüsentherapie bei Fettleibigen und Morbus Basedow. Zt. prakt. Aerzte. **1896**. Nr. 1. — Diénot, Glycosurie dans la maladie de Basedow. Thèse de Lyon. **1899**.
44a. Porges, Zur Wirkung und Nachwirkung des Schilddrüsengiftes. B. kl. W. **1900**. **300**.
45. C. A. Ewald, s. Nr. 7. — Lorand, Rapports du diabète avec l'acromegalie etc. Presse médicale. **1903**. Nr. 75.
46. Dale James, Brit. med. J. **1894**. Nach Zitat. — A. Notthaft, s. Nr. 23. — Dennig, s. Nr. 14. — v. Noorden, s. Nr. **44**. — Friedheim, s. Nr. **44**. — Beclère, Myxoedème guéri etc. Mercredi medical. **1894**. 511.
47. Mawin, Die Glykosurie erzeugende Wirkung der Thyreoidea. B. klin. W. **1897**. 512. — H. Strauß, s. Nr. 44. — v. Noorden, s. Nr. 44. — Bettmann, Einflüsse der Schilddrüsenbehandlung auf den Kohlenhydratstoffwechsel. B. klin. W. **1897**. 518. — Grawitz, s. Nr. 43.
48. Hirschl, Jb. Psych. u. Neurol. **1902**. Zitiert bei Knöpflmacher, Alimentäre Glykosurie und Myxödem. W. klin. W. **1904**. 244.
49. Campbell, zitiert bei Buschan (1), Myxödem. S. 69. — Juergens, s. Nr. 13. — B. Bramwell, s. Nr. 25. S. 311. — Magnus-Levy, s. Nr. 2b. S. 206. — Luxenburg, Neurol. Ctb. **1903**. 448.

E. Zur Theorie.

50. siehe u. a. bei Thorel, Nr. 1 und Biedl, Nr. 1. — Zur Sekretionstheorie siehe die Arbeiten von Baumann, Roos, Oswald u. a. unter Nr. 57 ff.
51. Cyon u. Oswald, Physiologische Wirkung einiger Schilddrüsenprodukte. Pflügers Arch. **83**. 199. 1901. — s. auch Oswald, Sammelreferat Nr. 57 f.
52. Schryver, Autolysis. The influence of the thyroid. Journ. of Phys. **32**. 159. 1895. Ctb. Bioch. **1905**. 662. — Wells, Am. Journ. of Phys. **11**. Nr. **4**. **1904**. (Ctb. Bioch. **1904**).
53. Formanek, s. Nr. 5. — Baldi, Arch. it. Biol. **31**. 1899. (Maly Tch. **1899**. **473**).
54. Herzberger, holländ. ref. Ctb. Bioch. **1903**. 193.
55. Notkin, Virch. Arch. **144**. Suppl. 246. 1896. — F. Blum, a) Halogenstoffwechsel u. s. w. M. med. W. **1898**. 231; b) Ueber synthetisch dargestellte Spezifika. XV. Kongr. inn. Med. **1897**. 226; c) Jodwirkung der Schilddrüse. Zt. phys. Ch. **26**. 160. 1898; d) Jodsubstanz der Schilddrüse. Pflügers Arch. **77**. 70. 1899;

e) Schilddrüse als entgiftendes Organ. Virch. Arch. **158**. 495. 1899. — Vergl. hierzu Fr. Kraus, und Boeniger's hier angeführte Ergebnisse s. Nr. 1.

56. Baumann, s. Nr. 57c. — Miwa u. Stöltzner, Ist Jod ein notwendiger Bestandteil jeder normalen Schilddrüse? Jb. Kindhk. **45**. 87. 1897.

57. Baumann u. Roos, Jod im Tierkörper. Zt. phys. Ch. a) **21**. 319; b) **21**. 481. 1895; c) **22**. 1. 1896. — Tambach, Chemie des Jods in der Schilddrüse. Zt. Biol. **36**. 549. 1898. — Blum, s. Nr. 55a. — Oswald, a) Eiweißkörper der Schilddrüse. Zt. phys. Ch. **27**. 14. 1899; b) Chemie und Physiologie der Schilddrüse. Pflügers Arch. **79**. 450. 1900; c) Thyreoglobulin, Zt. phys. Ch. **32**. 121. 1901; d) Thyreoglobulin. Hofm. Beitr. **2**. 545. 1902; e) Vgl. auch Chemie und Physiologie des Kropfes. Virch. Arch. **169**. 444. 1902 und f) Sammelreferat. Ctb. Bioch. **1903**. 249. — Roos, a) Schilddrüse und Stoffwechsel. Zt. phys. Ch. **21**. 19. 1895; b) Wirkung des Thyrojodins. Zt. phys. Ch. **22**. 18. 1896; c) Jodothyrin. Zt. phys. Ch. **25**. 1 u. 242. 1898; d) Schilddrüse. Zt. phys. Ch. **28**. 40. 1899; e) Wirksame Stoffe der Schilddrüse. M. med. W. **1896**. 539. — Hutchison, Beiträge zur Schilddrüsenfrage. Ctb. med. Wiss. **1896**. Nr. 13; ferner Journ. of Phys. **20**. 474 und **23**. 178. 1899. — Th. Kocher, s. Nr. 67.

58. Wormser, Experimentelle Beiträge zur Schilddrüsenfrage. Pflügers Arch. **67**. 505. 1897. (Hier ausf. Lit. u. Kritik.) — Stabel, Jodothyrin u. s. w. an thyroektomierten Hunden. B. klin W. **1897**. 721.

59. M. Mosse u. Neuberg, Physiologischer Abbau des Jodalbumins. Zt. phys. Ch. **37**. 427. 1903.

60. Biedl, s. Nr. 1. — Chvostek, Zur Aetiologie der Tetanie. Wien. klin. W. **1905**. 969.

61. Gluzinsky u. Lemberger, s. Nr. 14. — A. Schiff, s. Nr. 17. — J. Bloch, s. Nr. 24. — Fr. Voit, s. Nr. 18. — Th. Kocher, Ref. über Schilddrüse. 23. Kongr. inn. Med. **1906**.

62. S. Fraenkel, Wien. klin. W. **1895**. Nr. 48, und Wien. med. Bl. **1896**. Nr. 13. — Drechsel, Wirksame Substanz der Schilddrüse. Ctb. Phys. **9**. 24.

62a. H. Salomon, Korpulin. Ctb. Stoffw. **2**. 205. 1901.

63. Boekh, Zersetzung des Eiweißes unter dem Einfluß von Hg und J. Zt. Biol. **5**. 393. 1869. — A. Cedercreutz, Beitr. zur Kenntnis des N-Wechsels bei Syphilis, Einwirkung therapeutischer Hg- und J-Gaben. Breslau **1902**. — Magnus-Levy, s. Nr. 2a. — J. Bloch, s. Nr. 24.

64. Hutchison, s. Nr. 57.

65. Baumann, s. Nr. 57. — Oswald, Jodgehalt der Schilddrüsen. Zt. phys. Ch. **23**. 265. 1897 u. Nr. 57. — Fr. Weiß, Jodgehalt von Schilddrüsen in Schlesien. Münch. med. W. **1897**. 6. — Charrin et Bourcet, Jodgehalt der Gland. thyr. C. r. soc. biol. **52**. 339. (Maly Tch. **1900**. 485.) — L. B. Mendel, Jod in Thymus und Schilddrüse. Amer. journ. of phys. **3**. 285. (Maly Tch. **1900**. 485.) — Miwa und Stöltzner, s. Nr. 56. — Levene, Maly Tch. **1901**. 586. — Jollin, Jodgehalt schwedischer Kröpfe. Nord. med. Arch. Festband **1897**. (Maly Tch. **1897**. 476.) — A. Kocher, s. Nr. 67.

66. Monéry, Fonction jodée de la glande thyroide. Journ. de pharm. et de chimie. **19**. 288 u. Ctb. Bioch. **1904**. 652.

67. Th. Kocher, Zweites Tausend Kropfexstirpationen. Arch. klin. Chir. **64**. 454. 1901. — A. Kocher, Ausscheidung des Jods bei Strumen. Grenzg. Chir. Med. **14**. 360. 1905.

68. Seligmann, zit. bei A. Kocher, s. Nr. 67. S. 249. — Oswald, s. Nr. 57c. Matthes, s, Nr. 30. — Th. Kocher, s. Nr. 67. — E. Gley, C. r. soc. biol. **53**. 399 u. Maly Tch. **1901**. 510.

69. C. A. Ewald, Jodgehalt des Adenocarcinoms der Schilddrüse u. s. w. Wien. klin. W. **1896**. 186.
70. Baumann, s. Nr. 57c. — E. Roos, Untersuchungen über die Schilddrüse. Zt. phys. Ch. **28**. 40. 1899. — Oswald, s. Nr. 57c u. s. w. — Anselm, Jodaufspeicherung nach Jodfütterung. Inaug.-Diss. Würzburg **1900**. — Fr. Kraus, s. Nr. 1.
71. Baumann, s. Nr. 57c. — Rositzky, Jodgehalt von Schilddrüsen in Steiermark. Wien. klin. W. **1897**. 823. — Paderi, Vorkommen von Brom u. s. w. Maly Tch. **1899**. 463. — Ewald u. Schnitzler, Wien. klin. W. **1896**. 657. — Baumann, Ueber Thyrojodin. Münch. med. Wochenschr. **1896**. 309. — L. B. Mendel, s. Nr. 65. — Treupel, s. Nr. 6. — Zülzer, Verhandl. XV. Kongr. inn. M. **1897**. 240. Diskussion. — Blum, s. Nr. 55. — Barrel, Jod in Ovarien u. s. w. Pharmaz. Ztg. **42**. 130. (Maly Tch. **1897**. 492.) — Chenu u. Morel, C. r. soc. biol. **56**. 681. 1904 u. Bioch. Ctb. **1904**. 685. — Howald, Jod in Haaren. Zt. phys. Ch. **23**. 209. 1897. — Drechsel, Jod im menschlichen Organismus. Ctb. Phys. **9**. 24. 1896. — Bourcet, C. r. **132**. 1364. (Maly Tch. **1901**. 142.) — J. Justus, Physiologischer Jodgehalt der Zelle. Virchows Arch. **176**. 1904. (Ctb. Bioch. **3**. 559.) — Boeniger, bei Fr. Kraus, s. Nr. 1.
72. Nagel u. Roos, Experimentelle Beeinflußbarkeit des Jodgehalts der Schilddrüse. Engelmanns Arch. **1902**. Suppl. 267. — Baldi, Brom in der menschlichen Schilddrüse. Ctb. Phys. **12**. 679. 1898. — Paderi, s. Nr. 71.
73. A. Gautier, C. r. **129**. 929. Fonction menstruelle etc. Rôle de l'arsénic. C. r. **131**. 361. Maly Tch. **1900**. 737. Zt. phys. Ch. **36**. 391. 1902. — Bertrand, Ann. de l'inst. Pasteur. **16**. 553. **17**. 1. 1903. — Hödlmoser, Arsen u. s. w. Zt. phys. Ch. **33**. 328. 1901.
73a. Hämig, Anatomische Untersuchungen über Morbus Basedowii. Inaug.-Dissert. Zürich 1897. — Oswald, s. Nr. 57c u. d. — Reinbach, Operative Therapie beim Morbus Basedowii. Grenzgeb. Med. Chir. **6**. 189. 1900. — Conf. auch A. Kocher, Nr. 67. S. 215ff., 229, und Thorel, s. Nr. 1.
74. Baumann, s. Nr. 57c. — Oswald, s. Nr. 57d.
75. A. Kocher, Ausscheidung des Jods bei Strumen. Grenzg. Chir. Med. **14**. 360. 1905.

II. Die Akromegalie.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Stoffwechseluntersuchungen bei den Erkrankungen der Schilddrüse haben jene bei der Akromegalie nur wenig zur Erläuterung des Krankheitsbildes und zu besserem Verständnis des pathologischen Geschehens beigetragen.

Weder die pathologische Anatomie, noch das Experiment, noch die Verfolgung chemischer Vorgänge beweisen mit genügender Sicherheit, daß die Akromegalie von einer Veränderung des Gehirnanhangs abhängt. Und wenn dies, wie es die Mehrzahl der Forscher glaubt, wirklich der Fall ist, so bleibt es doch noch ganz unentschieden, ob es sich um eine Steigerung oder um eine Herabsetzung der Funktionen dieses Organs handelt.

Der Kraftumsatz kann nach Ausweis von O_2- und CO_2-Bestimmungen in der Ruhe bei einzelnen Kranken erhöht sein (Magnus-Levy: 270 ccm O_2 bei 52 kg = 5,19 ccm O_2 pro Kilo; H. Salomon in 2 Fällen mit Diabetes). Auch die, gelegentlich ohne Zuckerausscheidung vorkommende Bulimie weist darauf hin. In anderen Fällen ist der Gaswechsel sicher

nicht erhöht (H. Salomon 2 Fälle). Bei einer Vergesellschaftung mit Myxödem kann der Umsatz sogar vielleicht verringert sein (siehe Magnus-Levy, b).

Von mehreren Autoren wurde leichtes Zustandekommen von N-Ansatz gesehen (A. Schiff [Kombination mit Myxödem], Moraczewski, Franchini, Edsall und Miller) und gewöhnlich mit dem Wachstum der Gewebe erklärt. Doch geht dieses meist sehr langsam vor sich, und die „Erklärung" wird verdächtig, wenn, wie bei Moraczewski, einer wochenlangen N-Zurückhaltung ein Gewichtsverlust von 3 Kilo gegenübersteht.

P-. Ca- und Cl-Ansatz beobachteten Moraczewski (wochenlang täglich über 1 g P) und Edsall und Miller; die amerikanischen Autoren schließen aus dem Ueberwiegen der P-Aufspeicherung über die des Ca auf einen Ansatz von P in den Knochen und außerdem in den Weichteilen. Bei Franchini war die N-, CaO- und MgO-Bilanz stark positiv, P und Cl wurden gleichzeitig vom Körper angegeben.

Harnstoff wurde in Moraczewski's Fall in etwas erhöhter relativer Menge gebildet (80—95 % des Gesamt-N), NH_3 zu 3—4 %, Harnsäure (0,6—0,8 g = 1—2 %) in normalen Mengen. Bei Franchini finden sich Harnsäurewerte von 0,6—1,8 g Ur, und normale Verhältnisse für SO_3 und S.

Unter den sicher vorhandenen, wenn auch keineswegs geklärten Beziehungen der Hypophysis zu anderen Blutdrüsen treten klinisch jene zur Schilddrüse besonders deutlich hervor (häufiges Vorkommen von Basedowsymptomen, oder aber von myxödematösen Erscheinungen bei Akromegalie). In Hinsicht auf den Stoffwechsel fallen als Analogie mit dem Morbus Basedowii das häufige Auftreten von Schweißen, die für manche Fälle nachgewiesene Steigerung der Verbrennungen und die recht oft beobachtete Vergesellschaftung mit leichterem und schwerem Diabetes aller Grade auf. Aetiologisch noch nicht geklärt — einige Autoren wie Loeb und Naunyn denken an einen Gehirndiabetes, Hansemann an Pankreasdiabetes — unterscheidet sich dieser Diabetes im Ablauf und in den Stoffwechselerscheinungen nicht vom gewöhnlichen Diabetes.

Fütterung mit größeren Mengen Hypophysistabletten steigert den Gaswechsel gesunder Personen nicht (H. Salomon), den von Akromegalischen nicht oder nur unbedeutend (Magnus-Levy, H. Salomon), ebensowenig den eines Myxödematösen (Magnus-Levy). Die N-Ausscheidung blieb bei Gesunden nahezu unverändert (A. Schiff), bei Akromegalie stieg sie in geringerem (Schiff, Franchini) oder stärkerem Grad (Moraczewski). Auch die P-Ausfuhr war in Schiff's Fällen etwas erhöht, dagegen nicht bei Moraczewski. (Der Schilddrüseneinnahme gegenüber verhalten sich Akromegalische ähnlich wie Gesunde [Schiff, Moraczewski]).

Jedenfalls steht der Einfluß der Hypophysis auf den Stoffwechsel im großen und ganzen weit zurück hinter dem von der Thyreoidea ausgeübten, und wo sich bei Akromegalie ein solcher im Sinne einer Steigerung findet, muß man an die Möglichkeit denken, daß diese nicht von

dem Hirnanhang selber, sondern von der gleichzeitig erkrankten Schilddrüse abhängt (Magnus-Levy). Auch klinisch erweist sich der Gebrauch von Hypophysistabletten bei Akromegalen als viel „harmloser“, als der von Schilddrüsenpräparaten (M. Sternberg).

Literatur.

M. Sternberg, Akromegalie. Nothnagels Handbuch. 1897.

Pineles, Beziehungen der Akromegalie zum Myxödem u. s. w. Volkmanns klin. Vorträge. **242**. N. Folge 1899.

M. B. Schmidt, Die Knochenerkrankungen bei Akromegalie. Lubarsch-Ostertag. **5**. 914. 1900.

Magnus-Levy, a) Zur Schilddrüsenfrage. Zt. klin. M. **33**. 298. 1897. s. S. 298. b) Der respiratorische Gaswechsel in Krankheiten; erscheint in der Zt. klin. Med. **1906**.

H. Salomon, Gaswechsel bei Mb. Basedowii und Akromegalie. B. klin. W. **1904**. Nr. 24.

A. Schiff, Beeinflussung des Stoffwechsels durch Hypophysis u. s. w. Zt. klin. Med. **32**. Suppl. 289. 1897.

Moraczewski, Stoffwechsel bei Akromegalie u. s. w. Zt. klin. Med. **43**. 336. 1901.

Franchini, Ricambio materiale in acromegalia. Boll. scienze med. Bologna. Ann. **75**. Nach Bioch. Ctb. **1905**. 522.

Edsall und Miller, Chemical pathology of Acromegaly. Med. Bull. Univ. of Pensylvania. Nach Mendel-Flataus J.-Ber. **1897**. 781.

Naunyn, Diabetes melitus. Nothnagels Handbuch. **1899**. 80. Hier und bei Pineles Literatur über Zuckerausscheidung bei Akromegalie; weitere Fälle s. u. a. Moraczewski, H. Salomon, Launois u. Rey, C. rend. soc. biol. **55**. 382. 1903, u. A.

III. Der Morbus Addisonii.

Die Experimentalpathologie hat die Lebenswichtigkeit der Nebennieren bewiesen: ihre Entfernung führt den Tod in wenigen Tagen herbei. Die Experimentaltherapie hat, trotz einzelner Erfolge beim Addisonkranken Menschen, noch keinen Ersatz für das fehlende Organ gefunden. Die Produktion des Adrenalins (im Nebennierenmark), dessen Vorkommen im Blut der Nebenniere als erwiesen gelten kann (Cybulski, Ehrmann), ist nicht die einzige Funktion der Drüse; als der wichtigere Teil wird die Rinde angesehen (Biedl u. a.), die eine Entgiftung schädlicher Stoffe im Körper besorgen soll. — Unmittelbare, das pathologische Geschehen aufklärende Beziehungen zum menschlichen Stoffwechsel hat die bisherige Forschung nicht gebracht. Nur F. Blum faßt den Bronzediabetes, sicher mit Unrecht, als einen Nebennierendiabetes auf. Hingewiesen sei hier auf die blutdrucksteigernden Eigenschaften des Adrenalins (Oliver und Schaefer), auf experimentelle Beziehungen zur Arteriosklerose (Jossué) und auf die Glykosurie nach parenteraler Einverleibung von Drüsenextrakten oder Adrenalin (Blum). Noch eines sei erwähnt: Neußer leugnete die unmittelhare Abhängigkeit der krankhaften Pigmentierungen von der Nebennierenerkrankung. Genuß von Nebennierentabletten hat die Flecke aber in einer Reihe von Fällen aufgehellt oder sogar für

kurze oder lange Zeit ganz verschwinden lassen und damit den bestrittenen Zusammenhang sicher gemacht.

Wir begnügen uns damit, auf das hauptsächliche Ergebnis der spärlichen Stoffwechseluntersuchungen hinzuweisen, eine Zergliederung im einzelnen ist angesichts der einander widersprechenden Ergebnisse zur Zeit überflüssig.

Bei Durchsicht der Stoffwechselversuche erhält man den Eindruck, daß die Patienten im herabgekommenen Zustand sich mit normaler oder selbst knapper Eiweiß- und Kalorienzufuhr leicht erhalten (Kolisch und Pichler, Martin Jacoby, M. Pickardt, Martin Kaufmann, Marchetti und Stefanelli, Allaria und Varannini), bei reichlicher Nahrung an N, Gewicht und Aschenreichtum zunehmen (H. Senator, Fr. Vollbracht). Die „Höhe der Verbrennungen" ist also anscheinend nicht gesteigert. Die Ausnutzung des N und Fettes im Darm ist meist normal, gestört nur, wenn Durchfall vorhanden ist (Jacoby; schlechte Fettverwertung meldet auch Pickardt). — Eingabe von Nebennierentabletten verschlechterte die Resorption etwas bei Senator, Kaufmann, Allaria, verbesserte sie bei Pickardt. Sie übte auf die N-Bilanz einen ungünstigen Einfluß aus bei Senator, Pickardt und Allaria, einen günstigen bei Kaufmann. Wie auf das klinische Bild, so wirkt der Gebrauch der Drüse auch auf den Stoffwechsel verschieden. Sicherlich ist die Wirkung viel schwächer als die der Thyreoideasubstanz.

Normale Verhältniszahlen für Harnstoff, Harnsäure und Ammoniak finden sich bei Neußer's Schülern Kolisch und Freund, niedrige Harnsäure- und Kreatininwerte bei Leva (Nahrung?). Vollbracht berichtet über eine der N-Retention parallel gehende Zurückhaltung von CaO und MgO; zur gleichen Zeit gab der Körper P ab.

Verschiedene Angaben der älteren Zeit über das Vorkommen von Taurocholsäure, Hippursäure, Neurin und „Fettsäuren" im Urin haben teils an Bedeutung verloren, teils sind sie erneuter Untersuchungen bedürftig.

M. Mosse fand Organauszüge von Addisonpatienten im Tierversuch giftig; auch bei der experimentellen Fortnahme der Nebennieren liegen Befunde dieser Art vor. Von hier bis zur Isolierung der durch die Nebennieren zu entgiftenden „Toxine" des normalen Stoffwechsels ist noch ein sehr weiter Weg!

Bei Intoxikationen (P, Diphtherietoxin), Urämie und Infektionen wie beim Morbus Addisonii kann das Adrenalin in der Nebenniere schwinden (Luksch). Die weitere Verfolgung dieses Fundes ist für die Pathologie sicher von großer Wichtigkeit.

Literatur.

Hauptwerke: Neußer, Erkrankungen der Nebennieren. Nothnagels Handbuch. Wien 1897. Hier auf S. 49—57 die chemischen Angaben der älteren Literatur. — Chvostek, Pathologische Physiologie der Nebenniere. Lubarsch-Ostertag. 9. II. 243. 1905. — O. v. Fürth, Sammelreferat über die chemische Natur des

Adrenalin u. s. w. Bioch. Ctb. **2**. 1. 1904. — Vgl. auch Elliot (Zusammenfassung über Adrenalin). Journ. of Phys. **31**. 6. IX. 1905.

Oliver und Schaefer, Physiologische Wirkung von Extrakten drüsiger Organe. Journ. of Phys. **18**. 277. 1896.

Cybulski, bei Szymonowicz. Pflügers Arch. **64**. 97. 1897. Nach Zitat.

R. Ehrmann, Wertbestimmung des Adrenalin. Exper. Arch. **53**. 97. 1905.

Jossué, C. rend. soc. biol. **55**. 1374. 1905. — W. Erb, Arterienerkrankung nach Adrenalin. Experim. Arch. **53**. 173. 1905.

F. Blum, Ueber Nebennierendiabetes. D. Arch. klin. Med. **71**. 146. 1901.

Kolisch und Pichler, Fall von Mb. Addisonii mit Stoffwechseluntersuchung. Ctb. inn. Med. **14**. 249. 1893.

M. Pickardt, Beeinflussung des Stoffwechsels bei Mb. Addisonii durch Nebennierensubstanz. B. klin. W. **1898**. 727.

Martin Jacoby, Ueber Durchfälle. Charité-Ann. **23**. 286. 1898. (Zweifelhafter Fall.)

Martin Kaufmann, Stoffwechselbeobachtungen bei einem mit Nebennierentabletten behandelten Fall von Mb. Addisonii. Ctb. Stoffw. **2**. 173. 1901.

Marchetti und Stefanelli, Riv. crit. di clin. med. **1901**. Nach Maly **1902**. 671.

Allaria und Varannini, zit. bei Chvostek (s. oben) S. 286.

H. Senator, Stoffwechselversuch bei Addisonscher Krankheit (Nebennierentabletten). Charité-Ann. **22**. 235. 1897.

Fr. Vollbracht, Fall von Morbus Addisonii u. s. w. Wien. klin. W. **1899**. 737.

Kolisch, Freund, s. bei Neußer, S. 57.

Leva, Zur Lehre vom Morbus Addisonii. Virchows Arch. **125**. 35. 1891.

M. Mosse, Zur Lehre von der Autointoxikation bei Morbus Addisonii. Fortsch. Med. **15**. 818ff. 1897.

Luksch, Funktionsstörungen der Nebenniere bei Allgemeinerkrankungen. Wien. klin. W. **1905**. Nr. 14.

Fr. Fraenkel, Zur Therapie des Morbus Addisonii mit Nebennierentabletten. Inaug.-Dissert. Breslau 1900. (20 Fälle. Seitdem sind noch weitere Beobachtungen gemacht worden.)

Magnus-Levy, Organtherapie in Karewski's Moderner ärztlicher Bibliothek. **1906**.

Siebentes Kapitel.

Krebskrankheiten.

Von

Adolf Schmidt.

Mit der Einführung der Stoffwechseluntersuchungen in die klinische Medizin ist auch die Frage nach den Ursachen der Krebskachexie aufgetaucht. Fr. Müller (1) war es, der gestützt auf sorgfältige Analysen des N-Wechsels Krebskranker, seiner Ueberzeugung dahin Ausdruck verlieh, daß es sich bei der Krebskachexie um einen von der Nahrungsaufnahme unabhängigen, toxogenen Protoplasmazerfall handle, mit anderen Worten, daß eine spezifische Giftwirkung des Krebsgewebes existiere. Um diesen Satz dreht sich bis heute die gesamte Literatur des Krebsstoffwechsels. Während er anfangs von allen Seiten Bestätigung fand, entstanden später Zweifel, und man erkannte, daß der größte Teil der Stoffwechselanomalien bei Krebskranken durch mechanische, von der besonderen Lokalisation abhängige Störungen oder durch ulzeröse resp. infektiöse Prozesse des Krebsgewebes bedingt ist. Ob aber alle Eigentümlichkeiten des Krebsstoffwechsels so erklärt werden müssen, ist noch nicht entschieden. Unter dem Einflusse der intensiven Karzinomforschung der letzten Jahre ist diese Frage von neuem in den Vordergrund des Interesses gerückt, und die Anhänger der Infektionstheorie glauben wenigstens einen Rest spezifischer Intoxikationswirkungen retten zu können. Unter diesen Umständen erscheint es notwendig, daß wir im folgenden vor allem eine kritische Sichtung der Literatur in Bezug auf diesen Punkt vornehmen. Wir werden dabei uns stets zu fragen haben, ob eine als charakteristisch angesehene Störung bei allen Krebserkrankungen gleichmäßig vorkommt, oder ob sie nur eine Eigentümlichkeit der krebsigen Entartung einzelner Organe ist. Die meisten Untersuchungen beziehen sich nämlich auf das Magenkarzinom, und gerade dieses ist so ungeeignet wie möglich, allgemeine Rückschlüsse zu gestatten. Ferner sind zu berücksichtigen die allerdings nur spärlichen Beobachtungen bei malignen Geschwülsten anderen als krebsigen Charakters. Endlich sind Vergleiche mit Kachexien anderen Ursprungs zu ziehen.

I. Einfluss des Karzinoms auf die Verdauungsvorgänge.

A. Magenverdauung.

1. Sekretion.

a) Fehlen der freien HCl.

Seitdem van der Velden (2) im Jahre 1879 zuerst auf das Fehlen der freien HCl beim Magenkrebs aufmerksam gemacht hat, ist diese Tatsache von allen Seiten bestätigt worden, sodaß sie heute als eine der bestfundierten in der Pathologie der Magenkrankheiten gelten kann. Freilich gibt es Ausnahmen von dieser Regel, und zwar bei etwa 10—13 % aller Fälle von Magenkarzinom [B. Wagner (3), A. Richter (4)]. Dieselben erklären sich zum größeren Teile durch die Entwickelung des Krebses auf dem Boden eines runden Magengeschwürs [Th. Rosenheim (5)], bei dem bekanntlich die Salzsäureproduktion häufig erhöht ist, zum geringeren Teile durch gleichzeitig bestehende nervöse Hypersekretion (A. Richter). In der Regel pflegt aber auch bei diesen Zuständen im vorgeschritteneren Stadium des Leidens die freie HCl aus dem Mageninhalt zu verschwinden, manchmal sogar ziemlich plötzlich [Koch, H. Schneider (6)]. Im übrigen gilt das Fehlen der freien Salzsäure mit Recht als ein Frühsymptom des Magenkrebses [F. Riegel (7)]. Neben der „freien" (überschüssigen) Salzsäure sind auch die Werte für die „locker", d. h. an Albuminate gebundene HCl meist stark herabgesetzt [A. Cahn und J. v. Mering (8), G. Honigmann und C. v. Noorden (9), Martius und Lüttke (10)], sodaß ein mehr oder minder großes Salzsäuredefizit vorhanden ist.

Viel schwieriger als die Feststellung dieser Verhältnisse ist ihre Deutung. Bis vor kurzem huldigte man allgemein der Ansicht, daß es sich um eine verminderte Abscheidung der HCl im karzinomatösen Magen handle. Dafür konnte zunächst der die Krebsentwickelung häufig begleitende, wahrscheinlich durch sie verursachte Katarrh der Magenschleimhaut mit Ausgang in Drüsenatrophie ins Feld geführt werden [Th. Rosenheim (11), A. Hammerschlag (12)]. Allein dieser Katarrh entwickelt sich doch nicht so regelmäßig und vor allem nicht so früh, er breitet sich auch nicht so schnell über die gesamte Magenschleimhaut aus, daß er das Fehlen der freien Säure im Anfangsstadium der Entwickelung kleiner zirkumskripter Tumoren zu erklären imstande wäre. Es vertragen sich ferner mit seiner Annahme nicht recht die Beobachtungen, wo nach Entfernung der Geschwulst die freie Säure wieder auftrat [Th. Rosenheim (13), Bourget (14)]. Man mußte deshalb zu der Hülfsannahme schreiten, daß die Krebsentwickelung an sich, in spezifischer Weise, einen ungünstigen Einfluß auf die Säuresekretion des Magens ausübe. Ist das der Fall, so müßte dieser Einfluß natürlich auch beim Krebs anderer Organe als des Magens nachweisbar sein. In der Tat findet man denn auch beim Oesophaguskarzinom ziemlich konstant, und bei Karzinomen anderer Organe oft genug ähnliche Sekretionsverhältnisse wie beim Magenkrebs [C. v. Noorden (15), J. Boas (16), F. Riegel (17), Moore,

Alexander, Kelly und Roaf (18), M. Zjenez (19)]; allein von einer spezifischen Eigentümlichkeit des Karzinoms — Moore und seine Mitarbeiter supponieren eine Erhöhung der H-Jonen im Blute der Krebskranken — kann hier doch keine Rede sein. Analysiert man nämlich diese Fälle genauer, so zeigt sich, daß es sich entweder um schwere kachektische Individuen handelt oder um Krebsentwickelung in der Nähe des Magens. Kachektische Zustände müssen aber in der vorliegenden Frage außer Betracht bleiben, da wir wissen, daß bei vielen schweren Krankheiten, insbesondere bei schweren Anämien (vergl. die Kapitel Blut und Darm) die HCl-Sekretion versiegt; und was die in der Nähe des Magens sich entwickelnden Krebsgeschwülste betrifft, so können sich bei ihnen, zumal wenn sie ulzeriert sind, die lokalen Einflüsse häufig in derselben Weise geltend machen wie beim eigentlichen Magenkrebs.

Und diese lokalen Einflüsse beschränken sich nicht auf die anatomischen Veränderungen der Schleimhaut in der Umgebung der Geschwulst. Es findet auch eine chemische Beeinflussung des Mageninhaltes durch Absonderungsprodukte des Krebses statt. Obwohl schon vor Jahren durch einen schlagenden Versuch Riegel's (20) diese Tatsache wahrscheinlich gemacht war, verdanken wir ihre Sicherstellung doch erst den exakten Untersuchungen O. Reißner's (21), welche neben der freien und locker gebundenen HCl auch die festen Chloride des Mageninhaltes umfassen. Reißner konnte zeigen, daß beim Magenkrebs nicht wie bei anderen mit verminderter HCl-Produktion einhergehenden Erkrankungen des Magens der Gesamt-Chlorgehalt des Mageninhaltes entsprechend den verminderten HCl-Werten eine Abnahme erfährt, sondern daß er sich in den meisten Fällen, sogar bis kurz vor dem Tode, auf dem normalen Mittelwert hält. Da eine vermehrte Einfuhr von NaCl nicht stattgefunden hatte, so bedeutet dieses Ergebnis, daß der Magen zwar HCl in normaler Menge abgeschieden hatte, daß aber ein großer Teil derselben sofort von basischen, nicht eiweißartigen Körpern mit Beschlag belegt sein mußte. Wie sich weiter herausstellte, sind diese Körper fixe Alkalien aus dem Geschwulstsaft, welcher von der Oberfläche des Magenkrebses abgesondert wird. Damit eine solche Absonderung stattfinden kann, muß natürlich der Krebs ulzeriert sein, oder es müssen doch wenigstens oberflächliche Epithelverluste stattgefunden haben. Bekanntlich ulzerieren die Krebse des Magens und der anliegenden Teile des Verdauungsschlauches sehr früh, und man kann Reißner auch darin ohne weiteres zustimmen, daß oberflächliche Substanzverluste häufig schon bei makroskopisch noch intakt erscheinenden Tumoren vorhanden sind. Sicher ist, daß eine Vermehrung der fixen Chloride des Mageninhaltes fast immer mit dem Fehlen der freien HCl Hand in Hand geht [v. Tabora (22), Clowes und Jeffcot (23)].

Wir haben aber noch weitere Beweise für die frühzeitige Produktion von Geschwulstsaft. R. Stähelin (24) führte seinen Krebskranken nach vorausgegangener gründlicher Reinigung ein gewisses Quantum Salzsäure in den nüchternen Magen ein und fand, daß ein nicht geringer Teil davon

schon nach kurzer Zeit durch einen alkalischen Saft neutralisiert worden war. Rosenberger (24) zeigte in künstlichen Verdauungsgemischen, daß der Zusatz kleiner Mengen frischen Krebsgewebes eine vermehrte Bindung von HCl veranlaßt und zwar, wie noch näher zu besprechen sein wird, infolge fermentativer Produktion basenartiger, salzsäuregieriger Verdauungsprodukte. Endlich beobachtete H. Salomon (25), daß die Spülflüssigkeit des nüchternen, abends vorher sorgfältig gereinigten Magens beim Krebs vermehrte Eiweißmengen und einen vermehrten N-Gehalt im Vergleich zu anderen Erkrankungen des Magens aufweist. Diese, von verschiedenen Seiten [Orlowski (26), F. Sigel (27), W. Berent und P. Gutmann (28)] bestätigte Erfahrung ist nicht bloß von theoretischem, sondern auch von praktischem Interesse, da sie für die Frühdiagnose des Magenkrebses verwertet werden kann.

Es ergibt sich also, wenn wir die Summe der zahlreichen, auf den Salzsäuremangel bezüglichen Arbeiten ziehen, daß es sich beim Krebs des Magens und der benachbarten Organe (Speiseröhre, Duodenum mit Gallenblase und Pankreas) in der Mehrzahl der Fälle überhaupt nicht um eine verminderte Produktion von HCl handelt, sondern nur um eine schnelle Absättigung desselben durch den austretenden Geschwulstsaft. Immerhin mag zugegeben werden, daß die Entwickelung einer bösartigen Geschwulst — auch Sarkome können Salzsäuremangel machen [Moore (18), Pstrokonski (29)] — im Körper die HCl-Absonderung des Magens beeinträchtigen kann. Das ist aber keine spezifische Wirkung, sondern das ist eine Folge der mit der allgemeinen Kachexie resp. der hochgradigen Anämie einhergehenden Gewebeschwäche.

b) Fermente.

Weniger als die HCl des Magensaftes werden die Fermente durch die Krebsentwickelung im Magen beeinträchtigt. Nach den speziell auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen A. Hammerschlag's (12), R. Schorlemmer's (30), B. Oppler's (31) u. A. kann als festgestellt gelten, daß die Pepsin- und Labwirkungen in befriedigender Weise fortbestehen können, wenn die freie HCl längst geschwunden ist. Auch dieser Umstand spricht gegen ein Versiegen der HCl-Absonderung. Wo eine Herabsetzung der Pepsinabsonderung deutlich ausgesprochen ist, kann sie durch anatomische resp. funktionelle Schädigung der Schleimhaut erklärt werden. Damit stimmt es, daß bei Fundustumoren immer Lab- und Pepsinabsonderung gleichzeitig eingeschränkt sind, während bei Pylorustumoren nur die Pepsinabsonderung herabgesetzt ist, während die Lababscheidung (die ausschließlich von den Fundusdrüsen besorgt wird) normal bleibt [K. Gläßner (32)]. Wie sich die Fermente bei Krebsen anderer Organe als des Magens verhalten, ist unbekannt.

Neben den physiologischen Fermentwirkungen findet aber im Mageninhalt bei Carcinoma ventriculi noch eine besondere, nur dem Krebse eigentümliche statt. Von der Erfahrung ausgehend, daß im karzinomatösen Magen selbst bei hohen Aziditätswerten in der Regel ein erhebliches

HCl-Defizit existiert, hat P. Emerson (24) unter Fr. Müller's Leitung die Eiweißkörper des Mageninhaltes einer genauen Analyse unterzogen. Dabei ergab sich, daß im normalen Magen eine Stunde nach Einnahme eines Probefrühstückes durchschnittlich 50 % des in Lösung befindlichen N die Albumosengrenze überschritten hatten, im karzinomatösen dagegen 72,5 %. Im ersteren waren 16,9 %, im letzteren 27,6 % des N in Körpern vorhanden, die durch Phosphorwolframsäure nicht mehr gefällt werden konnten. Diese in jüngster Zeit durch E. Rosenberg (33) bestätigte Tatsache konnte P. Emerson durch künstliche Verdauungsversuche einer Erklärung zugänglich machen. Gibt man zu 2 Pepsinsalzsäure-Verdauungsgemischen je ein gleich großes Stück frischen und gekochten Krebsgewebes, so schreitet in dem mit frischem Krebsgewebe versetzten Gemisch die Verdauung der Eiweißkörper weiter vor als in dem anderen — ein sicheres Zeichen, daß in dem Krebsgewebe ein Ferment enthalten ist, welches nach Art der aus autolytischen Prozessen bekannten wirkt. Ob dieses Ferment ein dem Krebsgewebe eigentümliches, spezifisches ist, oder ob es zu der Kategorie der weit verbreiteten autolytischen Fermente gehört, ist vorläufig unentschieden. Bei der großen Neigung des Krebsgewebes zur Autolyse und zum Zerfall liegt die letztere Annahme nahe.

2. Motilität und Resorption.

Die Motilität des Magens wird durch Krebsentwickelung mehr oder minder stark und oft schon sehr frühzeitig in Mitleidenschaft gezogen. Das gilt vor allem für die Pyloruskarzinome, die das größte Kontingent aller Fälle von Stenosen des Magenausganges stellen. Die Verengerung ist hier in überwiegendem Maße rein mechanisch bedingt, spastische Zustände können sich in den Anfangsstadien hinzugesellen, spielen aber keine so große Rolle wie beim Ulkus resp. der Hyperazidität. Die Folgen der karzinomatösen Pylorusverengerung sind dieselben, wie die andersartiger Stenosen, sie äußern sich einerseits in Stagnation und Zersetzung des Mageninhaltes, andererseits in Inanition. Wir können deshalb hier auf das Kapitel der Magenkrankheiten verweisen. Aehnliche, wenn auch selten so hochgradige Symptome werden event. durch Karzinome des Duodenums resp. der Gallenblase oder des Pankreas ausgelöst. Verengernde Krebse des Oesophagus und der Kardia verursachen Inanition mit Stagnation im Oesophagus, die Magenverdauung kann relativ intakt bleiben.

Krebsentwickelung in der Wand des Magens braucht die Motilität des Magens überhaupt nicht zu behindern, doch findet man leichtere Grade der Bewegungsstörung auch hier recht häufig [J. Boas, A. Hammerschlag (12)]. Wenn statt der fehlenden HCl konstant Milchsäure im Mageninhalt auftritt, muß man immer an eine gleichzeitige Beeinträchtigung der Motilität denken, und die genauere Analyse bestätigt diesen Verdacht in der Regel (s. unten 3). Bei ausgebreiteter Infiltration der Magenwand mit Krebs kann es zu einer Insuffizienz des Pylorusringes kommen, und dann haben wir unter Umständen beschleunigte Entleerung statt verminderter.

Krebse anderer Organe als des Magens und seiner nächsten Nachbarschaft haben, soweit bekannt, auf die Bewegungen des Magens keinen Einfluß.

Störungen der Resorption des Magens infolge von Krebsentwickelung können vorkommen, sind aber praktisch bedeutungslos.

3. Zersetzungsvorgänge.

Fehlen der freien HCl und Verminderung der Motilität des Magens können jedes für sich die Ursache für das Auftreten von Zersetzungsvorgängen im Mageninhalt abgeben; besonders leicht kommt es zu denselben, wenn beide Momente zusammenwirken. Dieser in dem Kapitel der Magenerkrankungen näher begründete Satz findet seine Bestätigung beim Magenkarzinom. Zumal wenn durch Geschwulstentwickelung in der Pylorusgegend die Entleerung in das Duodenum erschwert ist, kommt es in dem gestauten Inhalt zu hochgradigen Zersetzungen, wobei alle verschiedenen Vorgänge (Milchsäure-Buttersäuregärung, Alkohol-Essigsäuregärung, Eiweißfäulnis) sich kombinieren können. Bei weniger ausgesprochener Behinderung der Entleerung, also bei Krebsentwickelung in der Magenwand und im Anfange des Pyloruskrebses, findet sich in der Regel nur Milchsäuregärung, diese aber meist schon so frühzeitig, daß sie als ein spezifisches Zeichen der Krebsentwickelung im Magen angesprochen worden ist.

Um die Richtigkeit dieser Vermutung zu prüfen, muß natürlich alle in der Nahrung schon enthaltene Milchsäure (alle unsere Brotsorten enthalten Spuren davon) ausgeschaltet werden. Dieser Aufgabe ist Boas (34) gerecht geworden, indem er das bekannte Ewald'sche Probefrühstück durch eine milchsäurefreie Knorr'sche Hafermehlsuppe ersetzte. Er gelangte dabei auf Grund zahlreicher Untersuchungen bei den verschiedensten Magenkrankheiten zu der Ueberzeugung, daß in der Tat das Erscheinen von Milchsäure im Mageninhalte beim Krebs als ein spezifisches Zeichen angesehen werden könne, weil es bei anderen, nicht karzinomatösen Magenleiden trotz Stagnation des Inhaltes und HCl-Mangel häufig fehle, während es beim Krebs schon zu einer Zeit auftrete, wo diese beiden Momente noch gar nicht ausgesprochen seien. Dieser Auffassung haben sich indes nur wenige Forscher angeschlossen [Ekehorn (35), Hammerschlag (12)]. Hammerschlag insbesondere glaubte das dem Karzinom eigentümliche Moment in dem relativen Pepsinmangel suchen zu müssen. Die Mehrzahl der Autoren [H. Strauß (36), de Jong (37), Buhre (38), B. Wagner (3), Chiaruttini (39), Seelig (40)] haben sie abgelehnt, und Boas (41) selbst hat sich später davon überzeugt, daß auch beim Magenkrebs die Ursache der Milchsäurebildung keine andere ist, als bei gutartigen Magenerkrankungen, also daß sie ausschließlich in der Verbindung von verlangsamter Motilität mit HCl-Mangel gesucht werden muß. Nur insofern, als diese beiden Momente beim Krebs bereits außerordentlich früh auftreten, oft schon bevor sie durch unsere Methoden nachweisbar sind, ist die Milchsäure charakteristisch für Krebs. Zur Erklärung dessen

dienen vielleicht die Krypten und Nischen an der Oberfläche des Krebsgewebes, in denen eine lokale Stagnation kleiner Reste des Mageninhaltes bereits im Beginn der Erkrankung auftreten kann[1]).

B. Einfluß des Karzinoms auf die Darmverdauung.

Die Frage, wie die Krebsentwickelung die Darmverdauung beeinflußt, ist bisher niemals eingehend und von einheitlichem Gesichtspunkte aus studiert worden, aus dem einfachen Grunde, weil eine spezifische Wirkung des Krebses, wie man sie in dem HCl-Mangel und dem Milchsäuregehalt des Magensaftes zu sehen glaubte, hinsichtlich der Darmfunktionen bis jetzt noch nicht beobachtet resp. behauptet worden ist. Vielmehr können ohne Schwierigkeit alle Störungen der Darmverdauung durch Karzinom — es kommen nur Krebse der Verdauungsorgane selbst in Frage — auf lokale, physikalische und chemische Einflüsse zurückgeführt werden. Wir können uns deshalb hier darauf beschränken, die verschiedenen Folgezustände nur kurz zu besprechen, und verweisen im übrigen auf die Kapitel der Magen- und Darmkrankheiten, wo dieselben (allerdings ohne Rücksicht auf die spezielle Entstehung durch Krebse) eingehend erörtert worden sind.

Was zunächst das Magenkarzinom betrifft, so braucht dasselbe, wie die tägliche Erfahrung lehrt, keinerlei Darmstörungen nach sich zu ziehen, auch wenn die charakteristischen Veränderungen der Magenfunktionen (Fehlen der HCl, leichte Motilitätsstörung, Milchsäurebildung) deutlich nachweisbar sind. Es entspricht das den Verhältnissen bei der einfachen Achylia gastrica und der Atonie, deren Folgen für den Stoffwechsel sich ebenfalls häufig auf die Magenverdauung beschränken. Wohl aber können sekundäre Darmstörungen auch beim Magenkrebs schon frühzeitig auftreten, und zwar kommen in erster Linie die von mir sogenannten gastrogenen Diarrhöen (s. das Kapitel Magenkrankheiten) in Betracht. Dieselben sind eine Folge des HCl-Mangels und der damit verknüpften ungenügenden Verdauung der Bindegewebssubstanzen der Nahrung und werden vermittelt durch den Uebertritt und die Ansiedelung von Gärungs- und Fäulniserregern in den Darm. Da ihr Vorkommen bei Magenkrebs bisher noch keine spezielle Beachtung gefunden hat, so führe ich zur Illustration ein Beispiel an[2]). Weiter haben wir beim Magenkrebs, sobald

---

1) Anm. bei der Korrektur: Nach Sick (D. Arch. klin. Med. 86. 370. 1906) tragen außerdem die Zerfallsprodukte des Krebsgewebes viel zur Förderung der Milchsäurebildung bei.

2) G. M., Arbeiter, 60 Jahre, leidet seit ca. 6 Wochen an schweren Diarrhöen ohne Magenerscheinungen. Status: Schlecht genährter Mann, schlechtes Gebiß. Etwas Versteifung der Wirbelsäule. Brustorgane gesund. Abdomen ohne Resistenzen, nicht druckempfindlich. Urin frei.

Es besteht kein Aufstoßen, kein Erbrechen, überhaupt keine Magenbeschwerden. Bei wiederholten Versuchen, Mageninhalt auszuhebern, wird nichts vom Probefrühstück zurückerhalten. Stuhlgang dauernd stark durchfällig. In demselben unverdautes Bindegewebe und Muskelreste, kein Schleim. Mikroskopisch nichts Abnormes, speziell

die motorische Störung oder das Erbrechen höhere Grade erreicht, natürlich Inanitionserscheinungen und als eine Begleiterscheinung derselben nicht selten Verstopfung. Endlich kann es infolge Uebergreifens der Krebswucherung auf das Colon transversum gelegentlich zur Behinderung der Darmpassage oder auch, wenn Zerfall eintritt, zur Lienterie durch eine Magenkolonfistel kommen.

Krebsentwickelungen im Duodenum, in der Gallenblase, der Leber oder dem Pankreas gehören zu den häufigsten Ursachen der Sekretionsstörungen der Galle und des Bauchspeichels. Ueber die Symptome derselben vergleiche das Kapitel Darmkrankheiten. Ausgebreitete Karzinomatose der Leber kann ferner die Veranlassung für das Auftreten des Coma carcinomatosum werden (s. u., Abschnitte III u. V), ebenso wie Karzinose des Pankreas für das Auftreten von Diabetes (s. d.).

Darmkrebse können je nach ihrem Sitz, ihrer Ausbreitung und dem Grade des Zerfalles, in welchem sie sich befinden, die verschiedenartigsten Störungen der Darmfunktionen nach sich ziehen. Bedeutungslos ist im allgemeinen die Darmsekretion, da dieselbe nur bei flächenhaften Erkrankungen der Darmschleimhaut nennenswerte Beeinträchtigung zu erfahren pflegt. In Bezug auf die motorische Sphäre können alle Grade von Stenose bis zur völligen Okklusion mit ihren Folgen in die Erscheinung treten, oder es können, zumal bei zerfallenden Krebsen, Durchfälle auftreten, die dann teils als Reizungen der motorischen Darmnerven, meistens aber wohl als die Folgen schwerer Zersetzungsvorgänge aufzufassen sind. Die Resorption wird natürlich jedesmal in Mitleidenschaft gezogen, wenn Durchfälle vorhanden sind, oder wenn die Sekretion von Galle und Pankreas behindert ist. Bei Magenkarzinomen und bei Karzinomen entfernter Organe (Speiseröhre, Uterus, Penis) braucht sie, wie die sorgfältigen Stoffwechseluntersuchungen Fr. Müller's (1) und G. Klemperer's (42) gezeigt haben, nicht gestört zu sein. Die exkretorische Tätigkeit des Darmes kann durch Krebse des Kolons und des Rektums gestört werden, doch tritt dieselbe hier gegen die oft sehr reichliche Absonderung von Schleim, Eiter und Blut aus dem Mastdarm völlig in den Hintergrund.

Endlich wären noch die Zersetzungsvorgänge im Darme zu erwähnen. Alle Karzinome des Verdauungsschlauches können eine Steigerung derselben bewirken, sei es infolge Ausfalles wichtiger Sekrete, sei es durch Motilitätsstörungen, sei es — und das ist gewiß die häufigste Veranlassung — durch ulzeröse Prozesse an ihrer Oberfläche. Die Rolle dieser letzteren ist eine doppelte, sie liefern leicht zerfallende Absonderungsprodukte und bieten außerdem den Fäulniserregern einen willkommenen

---

keine langen Bazillen. Weder Gärung noch Fäulnis. Vom Rektum aus nichts Abnormes zu fühlen. Die Diarrhöen erweisen sich als unstillbar und sind schließlich von wässeriger Beschaffenheit. Patient verfällt zusehends. Die Sektion ergibt: ausgedehntes ulzeriertes Magenkarzinom in der Gegend der Kardia mit kleinen Metastasen in der Leber. Der gesamte Darm ist völlig normal.

Nährboden und Schlupfwinkel. Wir dürfen uns daher nicht wundern, wenn wir bei der großen Mehrzahl aller Karzinome des Verdauungskanals Zeichen vermehrter Darmfäulnis antreffen. Da die Darmfäulnis indes bisher nur an den im Urin wiedererscheinenden Fäulnisprodukten (Phenol, Indikan etc.) studiert worden ist, und die in den Fäzes enthaltenen Körper noch nicht berücksichtigt worden sind, so soll die Besprechung dieser Verhältnisse erst beim Harn (s. u., Abschnitt IV) erfolgen. Dort wird auch die Frage erörtert werden, ob Karzinome anderer Organe als des Verdauungsschlauches ebenfalls die Darmfäulnis beeinflussen.

II. Einfluss der Karzinomentwickelung auf das Blut.

Im Verlaufe der Krebsentwickelung erleidet das Blut nicht selten Veränderungen, welche sich klinisch als mehr oder minder hochgradige Blutarmut äußern. Ganz besonders ist es auch hier wieder das Karzinom des Magens, welches sich mit Anämie verbindet, demnächst das Karzinom des Uterus und anderer innerer Organe. Obwohl die Anämie durchaus keine konstante Begleiterscheinung der Krebsentwickelung ist, wollen einige Forscher gerade in ihr eine spezifische Wirkung des hypothetischen Krebsgiftes sehen.

A. Einfluß des Karzinoms auf die roten Blutkörperchen und die damit zusammenhängenden Veränderungen des Blutes.

1. Rote Blutkörperchen.

Daß die Zahl der roten Blutkörperchen beim Krebs eine Verminderung erfährt, ist seit langem bekannt und von zahlreichen Autoren bestätigt [Malassez (43), Sörensen (44), Laache (45), Fr. Müller (1, 46), Schneider (47), Daland und Sadler (48), Mouisset (49), Osterspey (50), v. Limbeck (51), C. Neubert (52), O. Strauer (53), P. Henry (54), R. Rencki (55), A. Krokiewicz (56)]. Im allgemeinen stimmen die Angaben darin überein, daß in den Anfangsstadien meist nur eine geringe oder auch gar keine Abnahme zu bemerken ist, während in vorgeschrittenen Fällen außerordentlich niedrige Zahlen gefunden werden können; ein strenger Parallelismus mit dem Grade der Krebskachexie oder besser der Abmagerung (denn zum Begriff der Kachexie gehört eine gewisse Anämie) existiert indes nicht. Manchmal findet sich schon im Frühstadium, wenn die Veränderungen an den inneren Organen noch sehr gering sind, eine erhebliche Verminderung der roten Blutscheiben [Laker (57)], und zwar mit Vorliebe beim Magenkarzinom. Man hat darin ein differentialdiagnostisches Merkmal gegenüber dem Ulcus ventriculi sehen wollen, doch sind die Befunde zu wechselnd, und auch beim Ulkus können die Erythrozyten durch kleine Blutverluste sich schon frühzeitig vermindern. Was die absolute Zahl betrifft, bis zu der die Werte heruntergehen, so gibt P. Henry (54) als untere Grenze $1^1/_2$ Millionen an und glaubt, eine weitergehende Verminderung event. für die Diagnose der perniziösen An-

ämie verwerten zu können. Aber schon R. v. Limbeck, E. Grawitz (61) und Lubarsch (58) haben Zahlen unter 1 Million pro cmm beobachtet, so daß man eine feste Regel nicht aufstellen kann. Gewöhnlich halten sich allerdings die Werte über 2 Millionen. Besonders hervorzuheben sind die abweichenden Befunde bei Karzinomen, welche infolge ihres Sitzes die Resorption erheblich beschränken (Oesophagus, Cardia, Pylorus). Hier kann es, ebenso wie zur Wasserverarmung der Gewebe, zu einer Eindickung des Blutes kommen, so daß es „teerartig" aus der Ader fließt [O. Leichtenstern (59), C. v. Noorden (60), Osterspey (50), Krokiewicz (56)]. Die Zahl der roten Blutscheiben pro cmm ist dann vermehrt, trotzdem sie in toto natürlich ebenfalls vermindert sein kann.

Die Formen der roten Blutkörperchen können bei der karzinomatösen Anämie in derselben Weise wie bei sekundären Anämien verändert sein, d. h. man findet Poikilozytose, Mikro- und Makrozyten (Malassez, Osterspey, Strauer u. A.), ferner kernhaltige rote Blutkörperchen von gewöhnlicher Größe und selbst Megaloblasten (E. Grawitz, R. Rencki). Letztere sind allerdings selten, und auch die Normoblasten werden weniger häufig angetroffen als bei anderen Formen von Anämie. Jedenfalls ist die Annahme von Jez (62), daß sie besonders in den Frühstadien zahlreicher vorkommen, unzutreffend. Dem entspricht es auch, daß das Knochenmark bei der karzinomatösen Anämie keineswegs regelmäßig Zeichen erhöhter Funktion aufweist; konstante Beziehungen zwischen dem Grade der Anämie und dem Aussehen des Knochenmarkes fehlen eben beim Karzinom [H. Schur und H. Loewy (63)]. Auffallend ist das Ergebnis der Untersuchungen G. Lang's (64), wonach beim Krebs die Resistenz der roten Blutkörperchen gegen hypisotonische NaCl-Lösungen erhöht ist. In diesem Punkte gleicht ihr Verhalten dem bei der Infektion und beim Ikterus.

2. Spezifisches Gewicht und Hämoglobingehalt.

Das spezifische Gewicht des Blutes, welches normalerweise nach R. Schmaltz 1,0591 resp. (bei Frauen) 1,0562 beträgt, pflegt beim Krebs herabgesetzt zu sein. Hierin stimmen die Angaben sämtlicher Autoren überein [Devoto (64a), Schmaltz (65), E. Peiper (66), Scholkoff (67), E. Grawitz und Strauer (68), J. Boas (69)]. Grawitz notiert Werte von 1,046 und 1,040, Boas solche von 1,0275 und 1,0272. Die Ursache dieser Erscheinung ist in dem verminderten Hämoglobingehalt zu suchen, der seinerseits wieder durch die geringere Zahl der roten Blutkörperchen bedingt ist. Wenigstens finden die meisten Forscher (s. o. unter 1) eine annähernd parallele Verminderung beider Faktoren. Nur H. Häberlin (70) und Engelsen (71) geben an, daß der Hämoglobingehalt stärker abnimmt als die Zahl der Erythrozyten, doch können ihre Resultate durch die Ergebnisse neuerer Untersucher als widerlegt betrachtet werden (Rencki, Krokiewicz). Von der Kachexie, d. h. von der Abmagerung und dem Kräfteverfall, ist die Hämoglobinverminderung ebenso wie die Verminderung der roten Blutscheiben unabhängig [Laker (57)]. Durch-

schnittlich findet man 60 % Hämoglobin, als niedrigster Wert wird etwa 10 % beobachtet [Häberlin, Eichhorst (72)].

3. N- und Eiweißgehalt.

Eine Verminderung des N-Gehaltes und der daraus berechneten Eiweißmenge des Krebsblutes hat R. v. Jaksch (73) festgestellt. Seine Zahlen gehen bis auf 8,46 g herunter. Nach H. Wendelstadt und L. Bleibtreu (74) ist auch der N-Gehalt des Serum bei Karzinom oft niedrig; er betrug in einem Falle von Magenkrebs 0,79 g N pro 100 g Blut (statt in der Norm 2 bis 2,5 g).

4. Trockenrückstand.

Der Trockenrückstand des Blutes erfährt bei der Krebsanämie eine Reduktion [Stintzing und Gumprecht (75)], und zwar sowohl der des Gesamtblutes, wie derjenige des Serums [E. Grawitz (68)]. Man kann also mit Recht von einer Verdünnung resp. einer Verwässerung des Blutes sprechen.

Betrachtet man die bisher besprochenen Blutveränderungen im Zusammenhange, so bilden sie einen Symptomenkomplex, den man in der gleichen Weise bei den verschiedensten Formen der sekundären Anämien wiederfindet. Die Krebsanämie ist ein Bestandteil der Krebskachexie, wenn sie auch, wie wir gesehen haben, keineswegs immer mit der Abmagerung und dem Kräfteverfall gleichen Schritt hält. Sehr schwierig zu beantworten und noch nicht gelöst ist die Frage, wie sie entsteht. Zunächst könnte man nach Analogie der Anämien beim Uterusmyom, beim Ulcus ventriculi etc. an chronische Blutverluste denken, und eine Reihe von Momenten unterstützen diesen Gedanken. Es sind das die große Beteiligung von Uteruskarzinomen und von Karzinomen des Intestinaltraktus an der Krebsanämie, also von solchen Geschwülsten, welche leicht zu manifesten Blutungen führen, ferner der häufig zu führende Nachweis kleiner, okkulter Blutungen beim Magen- und Darmkrebs. J. Boas und A. Kochmann (76) gehen so weit, das Fehlen dieser okkulten Blutungen für eine Ausnahme zu erklären, was aber von B. Wagner (3) und Anderen bestritten wird. Auffallen muß es allerdings, daß beim Magengeschwür, bei dem größere und kleinere Blutungen doch auch an der Tagesordnung sind, verhältnismäßig weniger häufig hohe Grade von Blutarmut erreicht werden als beim Krebs. Hier spielt vielleicht der Umstand eine Rolle, daß die Regenerationsfähigkeit des Blutes beim Ulkus größer ist; beim Krebs hindern die allgemeine Kachexie und die bekanntlich nicht seltenen Metastasen im Knochensystem die Umwandlung des Knochenmarkes in rotes.

Eine zweite Möglichkeit der Entstehung ist die durch Resorption hämolytischer Produkte von der Krebsoberfläche. Hierfür ließe sich der Umstand verwerten, daß die Anämie ganz besonders die späteren Stadien des Krebsleidens begleitet, wo in den allermeisten Fällen — wenigstens

beim Krebs des Intestinaltraktus — schon Ulzerationen der Oberfläche bestehen. Auch liefert die Betrachtung gewisser Formen von septischen Anämien mancherlei Vergleichsmomente. Dagegen spricht andererseits, daß die Krebsanämie häufig fieberlos verläuft, und daß sie gerade bei Magenkarzinom doch gelegentlich schon in einem Stadium in die Erscheinung tritt, wo die Geschwulst noch ganz umschrieben und sicher nicht ulzeriert ist, wo sie auch noch gar keine Funktionsstörung gemacht hat. Derartige Fälle werden von E. Grawitz und Anderen hervorgehoben und sind auch von mir wiederholt beobachtet worden.

Endlich kann man, und das geschieht heute von der Mehrzahl der Autoren, die Krebsanämie auf spezifische toxische Einflüsse zurückführen, die vom Krebsgewebe in die Blutbahn gelangen. Den Ausgangspunkt dieser Theorie bildet die zuerst von Fr. Müller (1) vertretene Auffassung der Krebskachexie als eines toxogenen Protoplasmazerfalles, eine Auffassung, auf die wir weiter unten noch näher einzugehen haben werden. Wenn die Theorie der spezifisch karzinomatösen Hämolyse auch von vornherein viel bestechendes hat, so sind doch die experimentellen Grundlagen derselben gegenwärtig noch recht dürftige. Grawitz (77) hat das Extrakt frischen Krebsgewebes Kaninchen intravenös injiziert und eine blutverdünnende Wirkung desselben konstatiert. Micheli und Donati (78), sowie Kullmann (79) fanden in Karzinomextrakten manchmal hämolytische Fähigkeiten, Bard (80) auch in hämorrhagischen Transsudaten beim Krebs. Diese Befunde, so interessant sie an sich sind, genügen natürlich nicht zur Entscheidung der Frage. Es könnten ja die hämolytischen Stoffe auch von der ulzerierten Oberfläche resorbiert worden sein. Vor zu weit gehenden Schlüssen hinsichtlich der Spezifität muß immer die Erfahrung warnen, daß die Krebsanämie durchaus nichts von anderen sekundären Anämien verschiedenes aufweist, und daß alle Versuche, irgend eines ihrer Merkmale differentiell-diagnostisch zu verwerten, bisher gescheitert sind. Indes wir wollen der weiteren Schilderung der Krebsanämie hier nicht vorgreifen und werden auf diesen Punkt am Ende des Kapitels zurückkommen.

B. Einfluß der Krebsentwickelung auf die weißen Blutkörperchen.

Im Gegensatz zu den roten Blutkörperchen pflegen die weißen beim Krebs und bei anderen malignen Geschwülsten vermehrt zu sein. Diese Tatsache ist schon lange bekannt und ist von den verschiedensten Forschern, speziell auch aus der jüngsten Zeit, bestätigt worden [Virchow (81), Escherich (82, C. Eisenlohr (83), Sörensen (44), O. Leichtenstern (59), Potain (84), Schaper (85), Reinert (86), Muir (87), Alexander (88), Osterspey (50), Strauß und Rohnstein (89), Fr. Müller (46), Schneider (47), Krokiewicz (56), Rencki (55) u. A.]. Im allgemeinen sind allerdings die Zahlen, welche erreicht werden, keine sehr erheblichen, sie steigen nur in wenigen Fällen auf über 10000. Auch ist die Leukozytose durchaus keine konstante Begleiterscheinung der

Krebsentwickelung, und sie steht, wie die Abnahme der roten Blutscheiben, in keinem strengen Abhängigkeitsverhältnis von dem Grade der Kachexie, wenn sie auch im großen und ganzen mit dem Fortschreiten derselben zunimmt. Bemerkenswert ist vielleicht, daß bei der karzinomatösen Oesophagusstenose Leukozytose häufig vermißt wird [Escherich, Rieder (90)].

Die Ursache der Krebsleukozytose führte Virchow auf die Reizung der Drüsen durch metastatische Krebstumoren zurück, eine Ansicht, der sich Ehrlich und Einhorn (91) angeschlossen haben. Bei vollständiger Vernichtung der Drüsen durch den Krebs soll dann die Leukozytose zurückgehen [Einhorn, C. v. Noorden (60)]. Escherich und Rieder, sowie E. Grawitz (61) betrachten die Leukozytose als eine Folge verstärkten Lymphzuflusses zum Blute, wobei letzterer sich auf seine bereits erwähnten Kaninchenexperimente stützt.

In beiden Fällen müßten wir jedenfalls eine Vermehrung der Lymphozyten als das wesentliche Merkmal der Leukozytose erwarten. Nun liegen aber eine Reihe von Beobachtungen vor, wo die Vermehrung auf Rechnung der polynukleären Leukozyten zu setzen war [H. Strauß und Rohnstein, Rieder (90)], und alle anderen Forscher, selbst Grawitz, geben zu, daß das relative Zahlenverhältnis der einzelnen Formen der weißen Blutkörperchen nicht in einem einheitlichen Sinne gestört ist (vergl. Donati (101). Es gibt sogar Fälle, wo die eosinophilen Zellen besonders reichlich vertreten sind [Reinbach (92), F. Feldbausch (93)]. Daraus darf man also wohl den Schluß ableiten, daß eine befriedigende Erklärung der Krebsleukozytose noch mangelt. Man muß auch damit rechnen, daß in den Spätstadien des Karzinoms nicht selten von der ulzerierten Oberfläche aus Infektionserreger in das Gewebe eindringen, so daß es zu sekundärer Sepsis kommt (Rencki).

Als eine besondere Eigentümlichkeit des Magenkrebses, die auch zu diagnostischen Schlüssen berechtige, wurde von Schneyer (94) das Fehlen der Verdauungsleukozytose hingestellt. Normalerweise fällt diese etwa in die 3.—4. Stunde nach der Nahrungsaufnahme; die Zunahme der weißen Blutkörperchen beträgt etwa 3500, und man nimmt an, daß sie durch die Verdauung der Eiweißkörper bedingt ist. Die Anregung Schneyer's hat eine große Reihe von Untersuchungen gezeitigt, von denen aber nur wenige [Hartung (64), Jez (62)], und noch dazu mit wesentlichen Einschränkungen, bestätigend ausgefallen sind. Die große Mehrzahl [Hofmann (95), Sailer und Taylor (96), A. Japha (97), Krokiewicz (56), Dolmatow (98), Rencki (55), Douglas (99), Machetti (100), Donati (101)] kommt zu dem Schlusse, daß das Fehlen der Verdauungsleukozytose beim Magenkrebs durchaus inkonstant ist. Andererseits kommt es bei anderen Magenerkrankungen (Katarrhe, Ulkus) und bei Kachexien anderen Ursprungs so häufig vor, daß es in keiner Weise für den Magenkrebs charakteristisch ist. Unter diesen Umständen erübrigt es sich, auf die Erklärungsversuche einzelner Autoren, die schließlich alle auf eine ungenügende Resorption der Eiweißkörper zurückgreifen, hier näher einzugehen.

C. Weitere Veränderungen des Blutes beim Karzinom.

1. Alkaleszenz.

Wie bei anderen Formen schwerer Anämien findet sich auch bei der Krebsanämie, zumal in vorgeschrittenen Fällen, eine Abnahme der Alkaleszenz des Blutes. Diese mit verschiedenen Methoden von R. v. Jaksch (102), E. Peiper (103), Th. Rumpf (104), R. v. Limbeck (51), G. Klemperer (105), H. Strauß (106), Sailer und Taylor (96), Orlowski (107) u. A. sichergestellte Tatsache läßt darauf schließen, daß im Blute unter solchen Umständen abnorme Säuren zirkulieren. Als solche kommen nach C. v. Noorden (60) vor allem anorganische Säuren (H_2SO_4, H_3PO_4), die beim gesteigerten Körpereiweißzerfall frei werden, in Betracht. Dazu ist aber zu bemerken, daß ein Parallelismus zwischen der Alkaleszenzverminderung und dem Eiweißzerfall resp. dem Grade der Kachexie erst noch konstatiert werden müßte. Nach H. Strauß, welcher mit der gegenwärtig besten, Löwy'schen Methode der Titration des lackfarben gemachten Blutes arbeitete, ist aber die Alkaleszenzverminderung durchaus keine regelmäßige Begleiterscheinung der Krebsentwickelung; neben subnormalen fand er auch normale und selbst übernormale Werte. Deshalb liegt es wohl näher, die Anwesenheit von Azetessigsäure und β-Oxybuttersäure für die Verminderung der Alkaleszenz verantwortlich zu machen, also eine Azidose wie bei der Inanition, die sich ja häufig zur Krebsentwickelung hinzugesellt, anzunehmen. Doch bedarf es hierüber noch weiterer Untersuchungen.

2. Cl, P.

Auch in Bezug auf den Cl- und P-Gehalt des Blutes gleicht die Krebsanämie anderen Anämien, insofern, wie W. v. Moraczewski (108) durch eingehende Analysen nachgewiesen hat, eine Retention beider Elemente stattfindet. Ganz besonders gilt das vom Cl, welches beim Karzinom schon bei einem höheren Hämoglobingehalt sich anhäuft, als beispielsweise bei der Chlorose.

3. Zuckergehalt.

E. Freund (109) fand im Blute der Krebskranken regelmäßig einen erhöhten Zuckergehalt, und zwar bis zu 0,33 %. Durch eine spätere Arbeit von Trinkler (110), welche sich auf ein Material von 120 Fällen stützt, wird diese Angabe bestätigt. Man wird ihr also auf alle Fälle eine größere Bedeutung beimessen müssen, als Matrai tat (111), der mit dem Hinweis darauf, daß auch bei anderen schweren Anämien gelegentlich der Blutzucker vermehrt ist, sie für uncharakteristisch erklärte. Freilich berechtigt die nackte Tatsache zunächst zu keinen weiteren Schlüssen.

4. Das amylolytische Vermögen

des Blutes soll nach Achard und Clare (112) bei der Krebskachexie vermindert sein.

5. Osmotischer Druck.

J. Israel (113) und Fr. Engelmann (114) geben an, daß beim Karzinom der osmotische Druck des Blutserums, gemessen an der Gefrierpunktserniedrigung, erhöht sei. Gegen diese Angabe wendet sich neuerdings K. Engel (115). Wenn E. die Fehlerquellen, welche sich aus einer begleitenden Niereninsuffizienz, Arteriosklerose oder Azetonämie, ferner aus einer ungenügenden Lüftung des zyanotischen Blutes ergeben können, ausschaltete, konnte er niemals den Gefrierpunkt unter die normale Zahl sinken sehen.

6. Giftigkeit des Blutes.

G. Klemperer (179) will nach intravenöser Einspritzung von Blutserum Krebskranker bei Hunden einen erhöhten Eiweißzerfall beobachtet haben. Eine Bestätigung dieser vereinzelten Angabe steht indes noch aus.

7. Hämolytische Kraft.

Eine Steigerung der hämolytischen Kraft des Blutserums Krebskranker ist von Ascoli (116) und Kreibisch (117) beobachtet worden. Dabei handelt es sich allerdings nur um das Vorkommen von Isolysinen. Falls diese Befunde weitere Bestätigung erfahren, so läßt sich daraus zunächst nur schließen, daß die in den Krebsextrakten selbst auffindbaren hämolytischen Stoffe [Micheli und Donati (78), Kullmann (79)] durch Resorption in das Blut gelangen.

Werfen wir noch einmal einen Rückblick auf die unter B. und C. mitgeteilten Erfahrungen, so geben sie uns ebensowenig wie die unter A. besprochenen einen festen Anhaltspunkt für das Vorhandensein eines spezifischen Krebsblutgiftes. Alle einzelnen, teilweise noch wenig zusammenhängenden Befunde betreffend die Veränderungen der Leukozyten und die chemische Zusammensetzung des Blutes, sind in ganz ähnlicher Weise auch bei anderen schweren Anämien, speziell bei der perniziösen Anämie erhoben worden. Sie erklären sich vollständig aus der Kombination von Bluntuntergang mit ungenügender Neubildung, Symptome, die zwar eine häufige, aber keineswegs regelmäßige Begleiterscheinung der Krebskachexie bilden. So nahe es auch liegt, den Blutuntergang durch die Wirkung toxischer Substanzen zu erklären, so energisch muß darauf hingewiesen werden, daß wir heute noch keinen sicheren Beweis für das Vorhandensein des supponierten toxischen Agens haben. Auch die sehr urgierten Beobachtungen einer gesteigerten Hämolyse bringen denselben noch nicht, da hämolytisches Vermögen des Blutserums auch bei verschiedenen anderen pathologischen Prozessen, z. B. bei der Pneumonie, gefunden worden ist. Aber selbst wenn der Beweis erbracht werden sollte, was vielleicht bald gelingt, so ist damit noch nicht gesagt, daß das Krebsblutgift endogen, im Krebsgewebe selbst entsteht. Ebensogut kann es durch die häufig ulzerierte Oberfläche von außen in dasselbe eindringen.

III. Einfluss des Karzinoms auf die Gesamternährung und den Eiweisszerfall.

Wir haben im Vorhergehenden schon wiederholt von der Kachexie der Krebskranken gesprochen, jenem eigentümlichen Symptomenkomplex, welcher zwar nicht ausschließlich beim Krebs vorkommt, aber sich doch so häufig mit den späteren Stadien dieses Leidens verbindet, daß er für dieselben geradezu charakteristisch ist. Wir verstehen darunter neben der bereits besprochenen Blutarmut vor allem die Abmagerung und den Verfall der Körperkräfte; mit diesen Hauptzeichen verbinden sich weiterhin häufig: Trockenheit der Haut, Haarausfall, Verlust des Appetits, Schlaflosigkeit und psychische Verstimmung.

Die Abmagerung und der Kräfteverfall gehen bei der Karzinomkachexie Hand in Hand. Bald schneller, bald langsamer treten sie bei allen Krebskranken in die Erscheinung, und es ist unnötig darüber Worte zu verlieren, bis zu welchen Graden sie sich steigern können. Besonders frühzeitig pflegt sich die Körpergewichtsabnahme beim Krebs der Verdauungsorgane einzustellen. Nach der Ansicht C. v. Noorden's (118), die aber wohl keine allgemeine Giltigkeit beanspruchen will, betreffen die Stoffverluste der Krebskranken vor allem die Muskulatur. Fette werden zwar auch eingeschmolzen, aber man begegne doch verhältnismäßig oft solchen Karzinomatösen, welche bei starkem Fettpolster kraftlos dahinsiechen. Tatsache ist jedenfalls, daß die Klagen über Kraftlosigkeit schon früh geäußert werden, zu einer Zeit, wo der Ernährungszustand noch leidlich gut genannt werden kann.

A. Inanition.

Die Ursache der Abmagerung Krebskranker ist keine einheitliche. Vielmehr konkurrieren hier eine Reihe von Momenten, welche einzeln analysiert werden müssen, wenn man zu einer befriedigenden Erklärung kommen will. In erster Linie steht die Unterernährung oder Inanition. Dieselbe ist entweder eine Folge von Appetitverlust, oder sie wird durch mechanische Hindernisse der Speisenaufnahme bedingt. Auch ungenügende Resorption der Nahrung wegen krebsiger Entartung wichtiger Verdauungsdrüsen oder sekundärer Erkrankung der Darmschleimhaut kommt hier in Betracht. Sehr gewöhnlich sind mehrere dieser Faktoren gleichzeitig im Spiele.

Was die Verminderung der Appetenz betrifft, so lehrt die allgemeine ärztliche Erfahrung, daß sie bei allen Formen von Krebserkrankung, nicht bloß beim Krebs der Verdauungsorgane, frühzeitig sich bemerkbar macht. C. v. Noorden berechnete bei drei Fällen von Magenkrebs und sechs Fällen von Uteruskrebs den Nährwert der täglichen, von den Kranken selbst gewählten Kost und fand außerordentlich niedrige Zahlen. nämlich 300—1200 Kalorien pro die oder 18—28 Kalorien pro Körperkilo. Daß dabei Abmagerung, Einschmelzung von Fett und Muskeln

erfolgen muß, ist selbstverständlich. Gelingt es, durch psychische Therapie und sorgfältige Auswahl der Speisen den Appetit zu heben, so kann man in manchen Fällen dem Gewichtsverluste Einhalt gebieten, doch erreicht man es meistens nicht, die reichlichere Nahrungszufuhr dauernd hochzuhalten: die Kranken widersetzen sich derselben bald mit ausgesprochenem Widerwillen. Noch stärker sinkt die Nahrungszufuhr natürlich, wenn mechanische Hindernisse, Verengerung der Speiseröhre, der Kardia oder des Pylorus, sich hinzugesellen. Dann kann es zur vollständigen Inanition kommen. Da wir auf diesen Punkt zurückzukommen haben werden, so sei hier daran erinnert, daß im akuten Hungerzustande nach den Erfahrungen bei Cetti, Breithaupt und anderen Hungerkünstlern männliche Personen innerhalb der ersten $1^1/_2$ Wochen ca. 10—11 g N täglich verlieren, weibliche Personen weniger, etwa 4—6 g. Bei chronischer Unterernährung, d. h. wenn unter allmählicher Einschränkung der Nahrungszufuhr der Körper langsam dahinsiecht, kann sich der Organismus allerdings mit viel geringeren N-Mengen ins Gleichgewicht setzen; Zahlen von 3—4 g N (bei weiblichen Individuen) werden berichtet [Fr. Müller (1), C. v. Noorden (119)]. Ueber die Resorptionsstörungen, welche durch krebsige Entartung der Verdauungsdrüsen (Leber, Pankreas) oder Verschluß ihrer Ausführungsgänge infolge von Krebswucherung verursacht werden, braucht hier kein Wort weiter verloren zu werden, wir können auf die entsprechenden Abschnitte im Kapitel „Darmkrankheiten“ verweisen. Erwähnt mag nur nochmals werden, daß sich nicht bloß zum Darmkrebs, sondern auch zum Magenkrebs gar nicht selten Durchfälle hinzugesellen, welche die an sich schon behinderte Nahrungszufuhr noch weiter herabdrücken (Fr. Müller u. A.).

B. Pathologischer Zerfall von Körpereiweiß.

Neben den verschiedenen Möglichkeiten der Unterernährung trägt bei der Krebskachexie unter Umständen noch ein anderes Moment zur Abnahme des Körpergewichts und zum Kräfteverfall bei, nämlich eine pathologische Steigerung des Eiweißzerfalls. Ueber dieselben ist schon viel diskutiert worden, und das ist verständlich, da es keineswegs leicht ist, sie mit Sicherheit nachzuweisen. Nachdem bereits früher zahlreiche Forscher sich mit diesem Problem befaßt hatten, ohne zu einem positiven Ergebnis zu gelangen, haben die ausgezeichneten Untersuchungen Fr. Müller's (1) aus dem Jahre 1889 die Frage — wenigstens bis zu einem gewissen Grade — gelöst. Indem Müller den Stoffwechsel verschiedener Krebskranker, die nicht gleichzeitig an Fieber oder Oedemen litten, genau analysierte, konnte er feststellen, daß die N-Verluste bei gewissen mit Magenkrebs behafteten Patienten nicht unerheblich über das Maß dessen hinausgingen, was durch die vorhandene Inanition erklärt werden konnte. Bei einem an Peniskarzinom leidenden Kranken, dessen Nahrungsaufnahme nicht behindert war, war der krankhafte Eiweißzerfall besonders deutlich; bei diesem Kranken gelang es Müller nicht, ihn durch gesteigerte Nahrungszufuhr auszugleichen. Selbst bei einer Zufuhr

von 21 g N pro die und einem Verbrennungswert der Nahrung von 3064 Kalorien wurde die Schwelle des N-Gleichgewichts noch nicht erreicht, und die Ausscheidungen überstiegen die Einnahmen. Im ganzen untersuchte Müller 7 Fälle von Krebs verschiedener Organe. Darunter waren 2, ein Karzinom des Pankreas und ein Karzinom der Mamma, bei welchen der Eiweißverlust nicht größer war, als es dem Inanitionszustande entsprach; gesunde Individuen unter ähnlich schlechten Ernährungsverhältnissen würden etwa die gleichen Mengen N ausgeschieden haben, sodaß von einer besonderen Einwirkung des Karzinoms auf den Stoffwechsel hier nicht die Rede sein konnte. Bei 4 Fällen, welche sämtlich Magenkrebse betrafen, war dagegen dieses Verhältnis gestört. Die Nahrungszufuhr war zwar ebenfalls erheblich reduziert, sodaß sich die Patienten fast dem absoluten Hungerzustande näherten, aber die N-Ausscheidung war eine größere, als sie unter solchen Umständen bei Gesunden zu sein pflegt (s. o.), sie betrug (es handelte sich ausschließlich um Frauen) 8,3—12 g N pro die. Der letzte, 7. Fall betraf das bereits erwähnte Peniskarzinom.

Von besonderem Interesse ist bei diesen Resultaten Müller's, die ich mit Absicht ausführlich hier wiedergegeben habe, daß der pathologische Eiweißzerfall keineswegs in allen Fällen von Krebs nachweisbar ist. Das haben auch die Untersuchungen aller späteren Autoren, welche sich mit diesem Thema befaßt haben, bestätigt [v. Noorden-Gärtig (120), G. Klemperer (121), Widal (122), G. Setti (123), A. Braunstein (124), Clowes, Frisbie u. Glosser (125), W. v. Moraczewski (126), C. Lewin (127)]. Wenn auch von diesen Untersuchungen nur wenige an Sorgfalt der Auswahl und Exaktheit der Ausführung den Müller'schen an die Seite gestellt werden können, so haben sie doch in steigendem Maße das Vorkommen eines durchaus normalen Eiweißstoffwechsels bei der Karzinomatose bewiesen. Das Verhältnis, in welchem die Fälle mit normalem Eiweißstoffwechsel zu den Fällen mit pathologisch gesteigertem Eiweißzerfall stehen, hat sich mit der Zunahme des Beobachtungsmaterials entschieden zu Gunsten der ersteren verschoben; ja es sind sogar Fälle bekannt geworden [Schöpp (144), W. v. Moraczewski], wo N-Ansatz erfolgte. Es wäre aber verkehrt, wenn man auf Grund dieser Erfahrungen das Vorhandensein — oder sagen wir lieber das Vorkommen — eines krankhaften Protoplasmazerfalles beim Krebs leugnen wollte. Denn einmal bedeutet N-Retention noch keineswegs eine positive Eiweißbilanz; gegen Ende des Leidens erfolgen, wie bereits Müller betonte, solche N-Retentionen gar nicht selten trotz gesteigerten Zerfalles, einfach weil die Ausscheidungsorgane versagen. Sodann wird es im Laufe eines chronischen, mit Einschmelzung von Körpereiweiß verbundenen Leidens sicher Perioden geben, wo die Einschmelzung vorübergehend sistiert oder gar durch verbesserte Ernährungsbedingungen überkompensiert wird. Das ist ja allgemein bekannt von den mit Inanition verbundenen stenosierenden Karzinomen, wenn das Passagehindernis durch Zerfall oder Operation beseitigt wurde. Fälle, wo nach Erweiterung von krebsigen Oesophagus-

strikturen innerhalb weniger Wochen eine Gewichtszunahme von 10 bis 20 Pfund erreicht wurde, sind nicht selten. Endlich, und darauf hat C. v. Noorden unter Beifügung eines Beispiels hingewiesen, gelingt es unter Umständen, den Protoplasmazerfall der Karzinomatösen für kurze Zeit zu verdecken. Auch beim Karzinom kann nämlich, ebenso wie beim Fieber, der gesteigerte Eiweißumsatz durch Kohlenhydratzulage herabgedrückt werden. Ueberhaupt gleicht die karzinomatöse Eiweißeinschmelzung in vieler Beziehung der febrilen. Wie bei jener wird der Fettbestand des Körpers viel weniger angegriffen, als die Muskelsubstanz; wo er aufgebraucht wird, ist gewöhnlich gleichzeitig Inanition vorhanden. F. Kraus (128) und N. Svenson (129) haben gezeigt, daß der O_2-Verbrauch beim Karzinom an der oberen Grenze des normalen steht, resp. dieselbe unter Umständen etwas überschreitet. Diese Steigerung der Oxydation steht aber in keinem Verhältnis zu der Größe des Eiweißzerfalles, und so ist es auch im Fieber. Wir werden im folgenden Abschnitt noch auf verschiedene Stoffwechselstörungen stoßen, welche die Krebskachexie mit dem Fieber gemein hat.

Wie ist nun der pathologische Eiweißzerfall beim Krebs zu erklären?

Nach den soeben erörterten Analogien mit dem fieberhaften Eiweißzerfall liegt es nahe, infektiöse Prozesse, welche sich bekanntlich beim Krebs gar nicht selten von der ulzerierten Oberfläche aus entwickeln, für den Eiweißzerfall verantwortlich zu machen, mit anderen Worten, den karzinomatösen Eiweißzerfall mit dem febrilen zu identifizieren. In der Tat finden sich, wenn man genau darauf achtet, im Verlaufe zahlreicher Fälle von Krebs, speziell der inneren Organe, Temperatursteigerungen, nach M. Freudweiler (130) bei etwa 40 %. Prüft man auf diesen Punkt die Fälle, an denen Stoffwechseluntersuchungen vorgenommen wurden, so läßt ein großer Teil im Stich, weil genaue Angaben über die Temperaturverhältnisse fehlen; nur Müller's Untersuchungen halten stand, sie sind ausschließlich an fieberlosen Kranken angestellt. Wir müssen also daran festhalten, daß der karzinomatöse Eiweißzerfall auch unabhängig vom Fieber vorkommt, obwohl er vermutlich in manchen Fällen auf Rechnung desselben zu setzen ist.

Ein zweites Moment, welches zu krankhaften Eiweißverlusten führen kann, ist der Abfluß zerfallenen Gewebes von der Oberfläche ulzerierter und verjauchter Krebse. Dieses Moment ist bisher noch gar nicht genügend gewürdigt worden, und ich glaube, daß wir seine Bedeutung nicht zu gering einschätzen dürfen. Wenn wir sehen, daß H. Salomon (25) schon in den Frühstadien des Magenkrebses, wenn noch gar kein Tumor zu fühlen ist, in der Spülflüssigkeit des nüchternen Magens regelmäßig ungefähr 0,01 g N vorfindet, welche dem Sekrete des Karzinoms entstammen, wieviel mehr N muß dann täglich von großen, ulzerierten Tumorflächen zu Verluste gehen? Und bei allen auf den Stoffwechsel geprüften Krebsfällen, auch bei den Müller'schen, handelte es sich entweder um evident ulzerierte Geschwülste oder doch um so große, ohne weiteres fühlbare Tumoren des Magens, daß eine weitgehende

Verschwärung der Oberfläche unbedenklich supponiert werden darf. Jedenfalls wird man auch dieses Moment immer erst berücksichtigen müssen, ehe man sich zur Aufstellung einer weitergehenden Theorie entschließt.

Die Theorie, welche ich im Auge habe, ist die eines spezifisch-toxogenen Eiweißzerfalles. Dieselbe ist von Fr. Müller aufgestellt und von der Mehrzahl der späteren Autoren (G. Klemperer, C. v. Noorden u. A.) akzeptiert worden. Freilich fehlt es auch nicht an Stimmen, welche ihr widersprechen [A. Braunstein (124), F. Blumenthal (131)], und zwar auf Grund der sich mehrenden Beobachtungen von normalem N-Stoffwechsel bei Krebskranken. Nehmen wir hinzu, daß die bisher als grundlegend angesehenen Untersuchungen bei Berücksichtigung der vorstehend besprochenen Fehlerquellen mancherlei Einbuße an ihrer Beweiskraft erleiden müssen, so ist es allerdings schwer, sich schon jetzt zu der Annahme eines besonderen toxischen Agens zu entschließen, und Müller (132) selbst bezeichnet sie „vorderhand noch als hypothetisch". In der Tat: wie außerordentlich langsam, ja fast unmerklich magern diejenigen Krebskranken ab, bei denen die Geschwulst ohne Verbindung mit der Außenwelt steht, wo also Ulzerationen, Fieber und Behinderung der Nahrungsaufnahme fehlen (metastatische Karzinome nach Entfernung primärer Brustkrebse oder Hodenkrebse, von der Prostata ausgehende allgemeine Karzinome usw.)! Und wie lange vermögen sich selbst Oesophagus- und Magenkrebskranke auf einem guten Ernährungszustande zu halten, wenn ausnahmsweise der Appetit erhalten bleibt und keine Verengerung auftritt! Aber trotz alledem magern schließlich doch auch diese Kranken ab, und wenn nicht besondere Umstände ein früheres Ende herbeiführen, stirbt doch selten ein Krebskranker ohne die Zeichen der Kachexie darzubieten. Wir wollen also die Möglichkeit eines besonderen toxischen Agens ausdrücklich offen lassen, wenn auch der Beweis desselben noch nicht erbracht ist. Wir stehen hier etwa auf derselben Stufe der Erkenntnis wie bei der Krebsanämie, und wie dort müssen wir auch hier ausdrücklich hervorheben, daß, wenn wirklich dieser Beweis erbracht werden sollte, damit noch immer nicht gesagt ist, daß das gefundene toxische Agens endogen, im Krebsgewebe selbst entstanden ist. Ebensogut kann es auch von außen durch das exkoriierte Epithel in dasselbe eingedrungen sein.

IV. Einfluss der Karzinomentwickelung auf den Harn.

Die Zusammensetzung des Harnes erleidet im Verlaufe der Krebsentwickelung mancherlei Veränderungen, die mit den schon besprochenen Störungen des Stoffwechsels zusammenhängen oder von anderen, noch nicht näher bekannten Abweichungen herrühren. Dadurch werden indes die Menge, das spezifische Gewicht und die Reaktion des Harnes nicht in charakteristischer Weise verändert.

A. Verteilung der N-haltigen Bestandteile.

G. Töpfer (133) machte zuerst darauf aufmerksam, daß beim Karzinom der N-Rest des zerfallenden Eiweißes nicht in derselben Weise wie beim Gesunden zu Harnstoff, Harnsäure usw. verarbeitet wird. Während der N im normalen Harn verteilt war zu 96 % auf Harnstoff, 1,8 % auf Harnsäure, 1,2 % auf NH_3 und 0,6—0,8 % auf Extraktivstoffe, waren die betreffenden Zahlen bei verschieden lokalisierten Karzinomen: Harnstoff weniger als 80 %, Harnsäure 1—5 %, NH_3 0,2—13 %, Extraktivstoff-N 13—23 %. Diese Angaben sind später verschiedentlich nachgeprüft worden und zum Teil bestätigt.

1. Was die Harnsäure betrifft, so glaubte Horbaczewski (134) die relative Vermehrung derselben, die auch er in einem Falle von Leberkrebs vorfand, nach Analogie der Leukämie mit der karzinomatösen Leukozytose in Zusammenhang bringen zu müssen. Indes Cario (135) sah Harnsäurevermehrung auch beim Oesophaguskrebs, bei dem Leukozytose in der Regel fehlt. K. Brandenburg (136) und F. Blumenthal (137) erhielten bei der Bestimmung des N sämtlicher Alloxurkörper in der Mehrzahl der Fälle im Verhältnis zum Gesamt-N zu hohe Werte, doch ist diese Erscheinung nach Blumenthal nicht spezifisch für Krebs, sie findet sich auch bei anderen Kachexien und fehlt, wenn der Eiweißzerfall beim Krebs vorübergehend zum Stillstand kommt. Daß die relative Harnsäurevermehrung, die überhaupt keine hohen Werte erreicht, fehlen kann, bestätigen auch die sorgfältigen Analysen von G. Setti (139).

2. Bezüglich der vermehrten NH_3-Ausscheidung liegen positive Ergebnisse außer von Töpfer von C. v. Noorden (138) und R. v. Limbeck (140) vor, negative von A. Braunstein (141) und G. Setti. Man wird also auch hier von einem regelmäßigen Vorkommnis nicht sprechen können und das Symptom, wenn es deutlich ausgesprochen ist, mit der vorgeschrittenen Inanition oder dem stark erhöhten Eiweißzerfall in Zusammenhang bringen.

3. Am regelmäßigsten scheint die relative Vermehrung des N der Extraktivstoffe zu sein. Wenigstens fand G. Setti die Zahlen des Extraktivstoff-N immer hoch (höher als 10 % des gesamten N), auch dann, wenn die Harnsäure- und NH_3-Werte sich in der Norm hielten. Das Verhältnis von Extraktivstoff-N zum Gesamt-N steigt nach Setti mit der fortschreitenden Krankheit und gewinnt eine besondere Bedeutung noch dadurch, daß in demselben Maße das Verhältnis von Harnstoff-N zum Gesamt-N sinkt. Die Ursachen dieser Störungen sind freilich noch unbekannt.

B. Aschebestandteile.

1. NaCl.

Daß beim Krebs häufig die Chlormenge des Harnes sehr niedrig ist, namentlich im Vergleich zum N-Gehalt, ist den meisten Forschern, welche sich mit der Analyse des Harnes der Karzinomatösen befaßt haben, auf-

gefallen [G. Sticker u. C. Hübner (142), Stroh (143), C. v. Noorden (138), Fr. Müller (1), Cario (135) u. A.]. Indessen mehren sich in der neueren Zeit die Angaben, daß die Erscheinung inkonstant ist, ja daß es sogar vorübergehend zu vermehrter Kochsalzausscheidung kommen kann [Schöpp (144), R. Laudenheimer (145), Gärtig (120), A. Braunstein (141), G. Setti (139)]. Beneke (146) glaubte s. Z. die niedrige NaCl-Ausscheidung mit der „durch den Mangel an Chloralkalien ausgezeichneten karzinomatösen Konstitution" erklären zu können, eine Auffassung, die heute nicht mehr diskutiert zu werden braucht. Nach v. Noorden handelt es sich einfach um eine Folge verminderter NaCl-Aufnahme. „Je ausgesprochener der Grad der Unterernährung einerseits, das Hochmaß des Protoplasmazerfalles andererseits, desto größer wird im Harn das Mißverhältnis zwischen Cl-Gehalt und N-Gehalt. Bei Magen- und Oesophaguskarzinom stellen sich diese Bedingungen besonders leicht her, und tatsächlich hat man bei diesen Krankheiten die grellsten Unterschiede zwischen NaCl und N gefunden. Dagegen wird bei solchen Karzinomen, wo der pathologische Eiweißzerfall noch nicht in lebhaftem Fortschritte begriffen, und wo bei starker Nahrungsaufnahme verhältnismäßig viel Nahrungseiweiß, verhältnismäßig wenig Organeiweiß zersetzt wird, die normale Proportion aufrecht erhalten bleiben." Aber auch diese Erklärung befriedigt nicht in allen Fällen. Laudenheimer's Versuche ergaben, daß, wo eine NaCl-Retention bei Krebskranken stattfand, gleichzeitig auch Wasser im Körper zurückbleibt und zwar annähernd in dem Verhältnis, wie sie in Oedemen und Transsudaten von Krebskranken gefunden werden. Man wird also auch diesem Umstande Rechnung tragen müssen. Für die mit Anämie komplizierten Fälle endlich hat W. v. Moraczewski (108) plausibel gemacht, daß die Blutarmut als solche — bis zu einem gewissen Grade wenigstens — für die NaCl-Retention verantwortlich ist.

2. Phosphorsäure.

Im Gegensatz zur NaCl-Ausscheidung ist die Phosphorsäure-Ausscheidung bei der Karzinomatose manchmal, wenn auch durchaus nicht regelmäßig, vermehrt (Cario, Fr. Müller, G. Setti, A. Braunstein, W. v. Moraczewski u. A.). Das ist erklärlich, wenn gleichzeitig ein vermehrter Eiweißzerfall stattfindet, und tatsächlich ging in den meisten Fällen die Größe der P_2O_5-Ausscheidung derjenigen der N-Ausscheidung parallel. Doch sind von verschiedenen Autoren Bestimmungen mitgeteilt worden, in welchen das Verhältnis $P_2O_5 : N$ enger war, als normaler Weise im Urin, d. h. größer als 1 : 7, z. B. 1 : 3 bis 1 : 5. Wenn das bei schlecht genährten, hungernden oder kachektischen Individuen der Fall ist, so muß man daran denken, daß hier neben der Muskelsubstanz, die bekanntlich P_2O_5 und N ebenfalls im Verhältnis von 1 : 7 enthält, ein P-reicheres Gewebe im Zerfall begriffen ist. Das kann sowohl nukleinreiches (Drüsen-) Gewebe, wie Knochensubstanz sein. Für die Beteiligung des letzteren sprechen die Untersuchungsergebnisse C. Lewin's (147), auf die wir sogleich näher eingehen werden.

3. Schwefelsäure.

Cario, welcher bei seinen Fällen von Oesophaguskarzinom eine Bestimmung der Schwefelsäure vornahm, fand ihre Ausscheidungsgröße mit der des N gleichlaufend. Nur zweimal stieß er auf verhältnismäßig höhere Zahlen, ohne die Ursache dieser Erscheinung aufklären zu können.

4. Sämtliche Mineralbestandteile.

Nachdem durch Robin die Lehre von der „Demineralisation" bei der Tuberkulose aufgebracht worden ist, entstand die Frage, ob etwa auch bei der Krebskachexie eine vermehrte Ausscheidung der Mineralsalze gegenüber der Nahrungsaufnahme zu konstatieren sei. C. Lewin (147), welcher diese Frage an 11 Krebskranken studiert hat, kommt zu dem Schluß, daß das in der Tat zutrifft, und zwar gelegentlich auch dann, wenn eine positive N-Bilanz besteht. Er hält aber dieses Symptom der Demineralisation nicht für ein Charakteristikum der Krebskrankheit, sondern für eine Begleiterscheinung der verschiedensten Kachexien, bei denen ein Zerfall von Körpergewebe stattfindet.

C. Hydrobilirubin.

In seinen Untersuchungen über Ikterus sagt Fr. Müller (148), daß die Krebskachexie gewöhnlich mit hoher Urobilinausscheidung einhergehe. Er stützt sich dabei auf die quantitativen Analysen D. Gerhardt's (149), welcher die höchsten Zahlen bei Leberkrebs fand. Auch C. v. Noorden (138) fand beim Krebs verschiedener Organe häufig den Urobilingehalt des Harnes vermehrt. Neuerdings hat A. Braunstein (150) diese Untersuchungen wieder aufgenommen und bei 22 Krebskranken den Urin (allerdings nur qualitativ) auf Urobilin geprüft. Mit D. Gerhardt stimmt er darin überein, daß beim Leberkrebs, wenn die Gallengänge frei sind, auffallend große Mengen von Urobilin gebildet werden. Im übrigen findet er, daß der Krebs der verschiedensten Organe an sich ohne wesentliche Urobilinurie verläuft, daß aber sehr leicht Urobilinurie auftritt, wenn Fieber oder Verjauchung sich hinzugesellt. Also auch hier haben wir nichts spezifisch Karzinomatöses vor uns, sondern ein offenbar von dem Bluntuntergange oder von geschädigter Leberfunktion abhängiges sekundäres Symptom.

D. Produkte der Eiweißfäulnis.

Wenn man aus der Menge der im Harn erscheinenden Aetherschwefelsäuren, des Phenols, Indikans und der aromatischen Oxysäuren in der allgemein üblichen Weise (über deren Berechtigung im Kapitel Darmkrankheiten nachgelesen werden möge) Rückschlüsse auf die im Organismus und zwar speziell im Verdauungskanal ablaufenden Fäulnisprozesse machen will, so ergibt sich für die Karzinomentwickelung überhaupt, besonders natürlich für die Karzinome des Verdauungsschlauches, eine sehr erhebliche Steigerung dieser Prozesse. Eine größere Reihe von Autoren, unter denen nur L. Brieger (151), H. Senator (152), Ort-

weiler (153), M. Hennige (154), G. Hoppe-Seyler (155), H. Leo (156), H. Häberlin (157), Wasbutzki (158), Fr. Müller (1), H. Strauß und Philippsohn (159) hier namhaft gemacht werden mögen, konnte für einen oder mehrere der in Frage stehenden Produkte eine, mit einer gewissen Regelmäßigkeit wiederkehrende Mengenzunahme nachweisen. Als die Ursache dieser Erscheinung galten bisher die außerordentlich leicht der Fäulnis anheimfallenden Absonderungen der geschwürigen Krebsoberfläche, eine Annahme, die dadurch gestützt wird, daß verjauchte Mamma- und Uteruskrebse in Bezug auf diesen Punkt das gleiche Verhalten zeigen, wie die Krebse des Verdauungsschlauches. Gegen diese Auffassung wendet sich in jüngster Zeit C. Lewin (160). Er findet, daß Karzinomkranke mit negativer N-Bilanz, also mit Kachexie, eine weit größere Ausscheidung der aromatischen Substanzen im Urin zeigen, als diejenigen mit positiver N-Bilanz, und nimmt an, daß ein Teil der aromatischen Körper, also von Phenol, Indol und aromatischen Oxysäuren — die übrigens in gar keinem bestimmten Verhältnis zu einander stehen — infolge des mit der Krebskachexie verbundenen toxischen Eiweißzerfalles in den Geweben selbst entstehe, daß sie also auch Produkte des intermediären Stoffwechsels sein können. Lewin stützt sich dabei auf Versuche verschiedener Forscher, welche die Möglichkeit einer solchen Bildung beweisen sollen. Indes ist diese Frage noch zu wenig geklärt, als daß sie bereits eine praktische Anwendung auf die Verhältnisse beim Karzinom zuließe, und vor allem genügt das Vorhandensein eines gesteigerten Eiweißzerfalles nicht, die intermediäre Bildung der sogenannten Fäulnisprodukte oder auch nur eines Teiles derselben sicherzustellen.

E. Azeton, Azetessigsäure und β-Oxybuttersäure.

Azetonurie und Diazeturie begleiten nicht selten die Karzinomkachexie. Sie sind Folgeerscheinungen des gesteigerten Eiweißzerfalles, resp., was wohl noch häufiger zutreffen dürfte, der Inanition, welche die Spätstadien der Krebserkrankung so häufig begleitet. Mit der Krebsentwickelung als solcher haben sie nichts zu tun, denn in den Anfangstadien, wo die Stoffwechselverhältnisse noch keine Abweichungen vom normalen Verhalten zeigen, fehlen sie [R. v. Jaksch (161), G. Klemperer (162), Thomas (163)].

Auch zur Ausscheidung von β-Oxybuttersäure kann es kommen (Klemperer), und zwar ist das besonders bei dem nicht gerade häufig vorkommenden Symptomenkomplex des Coma carcinomatosum der Fall, der dem diabetischen Koma in jeder Hinsicht gleicht (164). Wie bei diesem haben wir im Koma der Krebskranken eine Verminderung der Alkaleszenz des Blutes (s. o.), und es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die Ursache ebenfalls in einer Säurevergiftung gesucht werden muß. Daß diese Säurevergiftung etwa ein spezifisch karzinomatöser Prozeß ist, wie vermutet worden ist, wird durch keinerlei Tatsachen nahegelegt. Vielmehr deutet alles darauf hin, daß die Bedingungen ihrer Entstehung genau dieselben sind wie beim Diabetes. Näher hierauf einzugehen, würde uns indes hier zu weit führen.

F. Milchsäure

hat C. v. Noorden (138) zweimal in größeren Mengen im Urin Krebskranker gefunden, mißt diesem Befunde aber keine weitergehende Bedeutung zu.

G. Eiweiß und Albumosen.

Nach Fr. Müller (1) tritt Albuminurie bei 35—72 % aller Fälle von Karzinom, wenn auch vorübergehend, auf. Fast ebenso häufig finden sich Albumosen [H. Ury und E. Lilienthal (165)], wenigstens bei Karzinomen des Verdauungstraktus. Als die Ursache der Albumosurie nahm E. Maixner (166) eine direkte Resorption von Albumosen des Chymus durch die karzinomatöse Geschwulstfläche an (sogenannte „enterogene Peptonurie“), während Pacanowski (167) den Gewebszerfall innerhalb des Tumors dafür verantwortlich macht (histogener Ursprung). Die meisten neueren Untersucher, vor allen Ury und Lilienthal, welche sich eingehend mit dieser Frage befaßt haben, geben der Pacanowski'schen Erklärung den Vorzug, was um so berechtigter erscheint, als das Vorkommen von Albumosen im erweichten Krebsgewebe durch F. Blumenthal (168) nachgewiesen worden ist.

Nach

H. Peptonen und Aminosäuren

suchte H. Wolff (180) vergeblich im Urin Krebskranker.

J. Toxizität des Urins.

F. Meyer (169) hat die Toxizität des Urins Krebskranker nach der Bouchard'schen Methode geprüft und sie wesentlich, d. h. etwa auf das doppelte erhöht gefunden. Beim Eintritt des Koma sank plötzlich die Toxizität auf einen ungewöhnlich geringen Wert. Eine Darstellung der in Frage kommenden Giftstoffe ist von Meyer nicht versucht worden.

Betrachten wir nochmals im Zusammenhange die in diesem Abschnitte mitgeteilten Tatsachen, so sehen wir auch hier wieder, daß sie nichts für den karzinomatösen Stoffwechsel Spezifisches darstellen. Weder die relative Vermehrung des NH_3- und des Extraktiv-N, noch die Retention von Kochsalz, die Hydrobilinurie, die vermehrte Ausscheidung von Fäulnisprodukten usw. haben sich bei näherer Untersuchung als etwas für die Krebserkrankung Eigentümliches herausgestellt. Und dasselbe gilt für die Albumosurie und die erhöhte Toxizität des Urins. Inanition, fieberhafte Sekundärinfektionen, Zerfall des Krebsgewebes mit Verjauchung der zerfallenden Massen, event. der Ausfall wichtiger Organfunktionen (z. B. der Leber), das sind die eigentlichen Ursachen der hier mitgeteilten Stoffwechselanomalien. Im folgenden Kapitel wollen wir die Frage erörtern, ob neben diesen Momenten die Existenz eines spezifischen Krebsfermentes angenommen werden muß.

V. Gibt es eine spezifische Wirkung des Krebsgewebes auf den Stoffwechsel?

Als die Hauptstütze eines spezifisch wirkenden Krebsgiftes galt bis heute die Einschmelzung von Körpereiweiß, der „toxogene Protoplasmazerfall“, der sich durch eine genaue Verfolgung des N-Haushaltes bei vielen Krebskranken nachweisen läßt und seinen klinischen Ausdruck in der Abmagerung und dem Kräfteverfall findet. Eine kritische Sichtung des vorliegenden Untersuchungsmaterials hat uns aber gezeigt, daß diese Einschmelzung in den meisten Fällen eine Folge von Inanition, von fieberhaften Sekundärinfektionen oder jauchiger Sekretion der Geschwulstoberfläche ist, und daß für die übriggebliebenen spärlichen Beobachtungen der sichere Beweis eines gewebeeinschmelzenden Giftes bisher nicht erbracht ist. Ganz ähnlich liegen die Dinge bei der Krebsanämie, dem zweiten Hauptfaktor der Krebskachexie: alles, was zu gunsten einer spezifischen Natur derselben angeführt worden ist, hat sich nicht als stichhaltig bewiesen; trotz des Nachweises hämolytisch wirkender Stoffe im Blute Krebskranker und im karzinomatösen Gewebe steht auch hier der Beweis eines spezifischen Blutgiftes noch aus. Wir haben ferner gesehen, daß alle Symptome seitens der Verdauungsorgane und alle Abweichungen der normalen Zusammensetzung des Urins sich durch die Begleiterscheinungen der Krebsentwickelung, zu denen außer den bereits genannten (der Inanition, der Infektion und dem Abflusse zerfallenen Materials nach außen) der Ausfall wichtiger Organfunktionen (Magen, Leber, Pankreas, Knochenmark usw.) gehört, vollkommen erklären lassen.

Unter diesen Umständen ist es verständlich, wenn F. Blumenthal (170), der sich in jüngster Zeit eingehend mit dem Studium der Krebskachexie befaßt hat, zu dem Ergebnis gelangt, daß es „ein spezifisches Krebsgift nicht gibt, welches etwa von der Krebszelle abgesondert wird und dadurch eine Veränderung des Stoffwechsels im Sinne einer Kachexie bei Krebskranken bedingt, sondern alle Veränderungen im Stoffwechsel, welche wir nachweisen können, sind hervorgerufen einerseits durch die verringerte Nahrungsaufnahme, andererseits durch sekundäre Erkrankungen von solchen Organen, welche für den Stoffwechsel von Wichtigkeit sind, sowie durch vermehrte bakterielle Prozesse“.

Trotz alledem läßt sich nicht leugnen, daß diese Erklärungen etwas Unbefriedigendes haben. Es gibt doch unzweifelhafte Beispiele von Krebskachexie ohne Inanition, ohne Infektion und ohne Zerfall von Krebsgewebe; ja schließlich wird jeder unkomplizierte Krebskranke, auch wenn er zunächst keinen Eiweißzerfall erkennen läßt, doch kachektisch, falls er nicht schon vorher durch sekundäre Störungen zugrunde gerichtet wurde. Und weiter! Wenn die Krebszellen kein Gift absondern, wie kommt dann der Schwund des umgebenden Gewebes, der mit dem Wachstum der Krebsgeschwulst Hand in Hand geht, zustande? Daß es nur der mechanische Druck des aus sich selbst wachsenden Geschwulst-

gewebes ist, welcher das normale Gewebe vernichtet, können wir unmöglich akzeptieren. Leisten doch gesunde Zellen anderen mechanischen Insulten kräftigen Widerstand! Eher könnte man verstehen, daß das Krebsgewebe dadurch, daß es den normalen Zellen die Nahrung entzieht, ihren Widerstand bricht. Aber dann müßten wir statt der negativen eine positive N-Bilanz haben! Wie man die Sache auch drehen mag, man kommt immer wieder auf eine chemische Beeinflussung des gesunden Gewebes durch den Krebs hinaus!

Eine Tatsache aus der Stoffwechselpathologie des Krebses ist geeignet, diesem Gedankengange eine Stütze zu verleihen und ihn in eine bestimmte Richtung zu leiten. Es ist das die S. 359 besprochene Entdeckung Emerson's (24), daß das Gewebe des Magenkrebses ein Ferment enthält, welches imstande ist, die Verdauung der Eiweißkörper in künstlichen Verdauungsgemischen und im Mageninhalt selbst zu befördern. Dieses Ferment, von dem wir es oben offen ließen, ob es als ein spezifisches Krebsferment anzusehen sei oder in die Kategorie der weit verbreiteten autolytischen Fermente gehört, gelangt im Körper von der ulzerierten oder exkoriierten Oberfläche des Karzinoms in den Mageninhalt. Es ist also kein Sekret, wenigstens ist nichts darüber bekannt, daß es auch von der noch intakten Oberfläche krebsiger Tumoren aus in die Umgebung diffundiert, oder daß es auf dem Wege der Resorption in den Kreislauf gelangt. Möglicherweise ist es bereits in den lebenden Zellen vorhanden, denn Emerson verwendete frisches Krebsgewebe zu seinen Reagensglasversuchen. Die Fermentnatur der wirksamen Substanz wurde dadurch bewiesen, daß die Verdauung der Eiweißkörper ausblieb, wenn das Krebsgewebe vorher gekocht war.

Es lenken diese sehr interessanten Versuchsergebnisse die Aufmerksamkeit zunächst auf die Chemie des Krebsgewebes selbst. Mit dieser hat sich eingehender zuerst E. Petry (171) befaßt. Seine Versuche ergaben außer einem vermehrten Gehalt des Geschwulstgewebes an Nukleoalbumin, welchen Petry dem Kernreichtum zuschreibt, eine auffallend schnelle Autolyse des aus dem Körper entfernten Krebsgewebes: schon bei Zimmertemperatur ging in dem vor Fäulnis geschützten Gewebe innerhalb ganz kurzer Zeit ein großer Prozentsatz der Eiweißkörper in nicht mehr koagulable, über die Albumosengrenze hinausgehende Körper über. Normales Gewebe zeigte diese Umwandlung erst sehr viel später und in viel geringerem Grade. Diesen Beobachtungen reihen sich zunächst die Befunde von H. Wolff (172) und von Beebe (173) an. Ersterer konstatierte, daß die Krebsgeschwülste im Vergleich zum gesunden Gewebe sehr arm an Globulinen und verhältnismäßig reich an Albuminen sind, und daß das Melanin eines von ihm untersuchten Melanosarkoms nicht identisch war mit dem normalerweise im Körper vorhandenen Melanin (dem des Auges), sondern einen eigenartigen Körper von besonderer Zusammensetzung darstellte. Letzterer erkannte das Nukleohiston als einen konstanten Bestandteil schnell wachsender Tumoren. Die Summe dieser Untersuchungen ist allerdings vorläufig noch gering,

aber sie läßt doch erkennen, daß die chemische Zusammensetzung des Krebsgewebes unter Umständen von der normaler Gewebe abweichen kann.

Von größter Bedeutung ist jedenfalls die auffallend starke Autolyse des Krebsgewebes, und ihr hat sich denn auch das Studium der neuesten Autoren zugewendet. C. Neuberg und Milchner (174) unterwarfen das metastatische Krebsgewebe aus der Leber der Autolyse und fanden, daß dabei Pentose auftritt, welche im normalen Lebergewebe fehlt. C. Neuberg (175) hat später diese Untersuchungen fortgesetzt und festgestellt, daß das Gewebe des Magenkarzinoms, von welchem die Metastasen in der Leber ausgehen, bei der Autolyse fast gar nicht oder doch nicht in demselben Maße Pentose bildet. Es muß also bei der Wanderung der Krebszellen von ihrem Ursprungsorte aus eine Abartung der in ihnen enthaltenen Fermente stattfinden, oder es müssen neue fermentative Eigenschaften erworben werden. Läßt man weiterhin den Saft eines Leberkrebses auf die Eiweißkörper des Lungengewebes einwirken, so vermag dieser eine weitgehende Spaltung der letzteren zu erzeugen; das Krebsferment wirkt also nicht bloß autolytisch, sondern, wie es Neuberg nach dem Vorgange Jacoby's (176) nennt, auch heterolytisch, und zwar heterolytisch in anderer Weise und in viel weitergehendem Maße als das autolytische Ferment normalen Lebergewebes. F. Blumenthal und H. Wolff (177) kamen bei etwas anderer Versuchsanordnung zu dem gleichen Ergebnisse eines heterolytisch wirkenden Fermentes im Krebsgewebe. Wenn sie Lebergewebe allein und unter Zusatz eines kleinen Stückchens frischen Mammakrebses der Autolyse unterwarfen, so ging diese in der mit Tumor versetzten Portion viel schneller vor sich und auch schneller, als aus dem Zerfall des zugesetzten Tumorstückchens allein erklärt werden konnte. Gleichzeitig konstatieren Blumenthal und Wolff, daß das Krebsgewebe manchmal gegen die Einwirkung von Pepsinsalzsäure widerstandsfähig ist, während es vom Trypsin stets gleichmäßig angegriffen wird. Endlich gehören hierher noch Beobachtungen von C. Neuberg (178), welche sich auf die Einwirkung von Radium auf das Karzinomgewebe beziehen. Unter der Einwirkung desselben zerfiel das Krebsgewebe schneller als anderes Gewebe, und es wurden die fermentativen Vorgänge in eigenartiger Weise beeinflußt.

Es dürfte wohl heute noch verfrüht sein, auf diesen neuesten Ergebnissen der Krebsforschung weitgehende Schlüsse aufzubauen. Dazu sind sie noch nicht zahlreich genug und noch nicht genügend fundiert. Sie erleichtern uns aber das Verständnis vieler bisher unklarer Vorgänge in der Stoffwechselpathologie des Krebses. Vor allem kann es jetzt nicht mehr zweifelhaft sein, daß die von Emerson konstatierte fermentative Wirkung des Magenkrebses auf die Eiweißkörper des Mageninhaltes ebenfalls ein heterolytischer Vorgang ist, wie das ja auch seine Reagensglasversuche beweisen. Das Krebsgewebe zerfällt also nicht bloß selbst außerordentlich schnell nach der Herausnahme aus dem Körper durch Autolyse, sondern sein autolytisches Ferment vermag auch die Autolyse anderer Organe zu beschleunigen.

Eine Fülle von Fragen drängt sich nach dieser neugewonnenen Erfahrung ohne weiteres auf. Nur die nächstliegenden seien hier kurz skizziert: Ist das autolytische Krebsferment bereits in den lebenden Zellen vorhanden oder wird es erst beim Absterben gebildet? Gelangt es bereits im lebenden Organismus aus dem Tumorgewebe in den Kreislauf? Vermag es auch auf lebendes Gewebe heterolytisch einzuwirken?

Hoffentlich gibt die schnell fortschreitende Forschung uns bald befriedigende Antworten. Bis dahin ist es müßig, spekulative Betrachtungen anzustellen. Nur soviel mag hier noch betont werden, daß das gefundene autolytische Krebsferment keinenfalls schon jetzt mit dem hypothetischen Krebsgift identifiziert werden darf. Autolytische Fermente haben wir auch in normalen Geweben, und in erkrankten Teilen (Pneumonie) sind sie oft sehr wirksam. Daß sie beim Krebs so reichlich und so frühzeitig auftreten, hängt vielleicht damit zusammen, daß das Krebsgewebe, zumal bei schnellem Wachstum infolge mangelhafter Gefäßversorgung, stark zur Degeneration und zum Zerfalle neigt. Das Ferment erklärt uns wohl manche Eigentümlichkeiten des Krebsstoffwechsels, aber es erklärt nicht ohne weiteres die Kachexie, selbst die heterolytische Eigenschaft desselben kann das nicht. Erst wenn der Nachweis erbracht werden sollte, daß das Krebsferment von den lebenden Krebszellen sezerniert wird, in den Kreislauf gelangt und auf diesem Wege die gesunden Gewebe heterolytisch einschmilzt, kann von einem spezifischen Krebsgifte die Rede sein.

Literatur.

1. Fr. Müller, Stoffwechseluntersuchungen bei Krebskranken. Zt. klin. M. **16**. 496. 1889.
2. van der Velden, Ueber Vorkommen und Mangel der freien Salzsäure im Mageninhalt. D. Arch. klin. Med. **23**. 369. 1879.
3. B. Wagner, Zur Frage der chemischen Funktionsprüfung des Magen. Boas Arch. **11**. 1. 1905.
4. A. Richter, Ueber Salzsäureabscheidung beim Magenkarzinom. Boas Arch. **5**. 379. 1900.
5. Th. Rosenheim, Ueber einige operativ behandelte Magenkranke nebst Bemerkungen über Milchsäuregärung. D. med. W. **95**. 238 u. 260. — Derselbe, Zur Kenntnis des mit Krebs komplizierten runden Magengeschwürs. Zt. klin. M. **17**. 116. 1890.
6. H. Schneider, Untersuchungen über die HCl-Sekretion und Resorptionsfähigkeit der Magenschleimhaut bei den verschiedenen Magenkrankheiten und anderweitigen krankhaften Zuständen. Virchows Arch. **148**. 243. 1897.
7. F. Riegel, Die Erkrankungen des Magens. In Nothnagels Handbuch der spec. Path. u. Ther.
8. A. Cahn und J. v. Mehring, Die Säuren des gesunden und kranken Magens. D. Arch. klin. Med. **39**. 233. 1886.
9. G. Honigmann u. C. v. Noorden, Ueber das Verhalten der HCl im karzinomatösen Magen. Zt. klin. M. **13**. 87. 1888.
10. F. Martius u. Lüttke, Die Magensäure des Menschen. Stuttgart 1892. S. 155.

11. Th. Rosenheim, Ueber atrophische Prozesse an der Magenschleimhaut in ihrer Beziehung zum Karzinom und als selbständige Erkrankung. B. klin. W. **1888**. 1021.

12. A. Hammerschlag, Untersuchungen über das Magenkarzinom. Boas Arch. **2**. 1 u. 189. 1896.

13. Th. Rosenheim, Ueber einige operativ behandelte Magenkranke nebst Bemerkungen über Milchsäuregärung. D. med. W. **1895**. 238.

14. Bourget, Ueber den klinischen Wert des Chemismus des Magens. Ther. Mon. **1895**. 221.

15. C. v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin, A. Hirschwald, 1893. S. 460.

16. J. Boas, Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten. Leipzig 1890. S. 138.

17. F. Riegel, Beiträge zur Lehre von den Störungen der Saftsekretion des Magens. Zt. klin. M. **11**. 1. 1886.

18. Moore, Alexander, Kelly u. Roaf, On the absence or marked diminution of free hydrochloric acid in the gastric contents in malignant disease of organs other than the stomach. 5. Annual report cancer laboratory New-York State Department of Health 1903/4.

19. M. Zjenez, Zur Diagnose des Karzinoms der Verdauungsorgane. Wratsch. **1899**. 8. [Ref. Boas Arch. **5**. 392. 1900.]

20. F. Riegel, Beiträge zur Pathologie und Diagnostik der Magenkrankheiten. D. Arch. klin. Med. **36**. 100. 1885.

21. O. Reißner, Ueber das Verhalten des Chlors im Magen und die Ursache des HCl-Mangels bei Magenkrebs. Zt. klin. M. **44**. 71. 1902. — Derselbe, Warum fehlt beim Magenkrebs die freie HCl? Kongr. inn. Med. **19**. 310. 1901.

22. v. Tabora, Zur Pathologie des Magenkarzinoms. D. med. W. **1905**. Nr. 15 u. 16.

23. Clowes u. Jeffcot, 5. Annual report cancer laboratory New-York State Department of Health 1903/4. [Ref. Biochem. Ctb. **3**. 1905. Nr. 23.]

24. P. Emerson, Der Einfluß des Karzinoms auf die gastrischen Verdauungsvorgänge. D. Arch. klin. Med. **72**. 415. 1902.

25. H. Salomon, Zur Diagnose des Magenkarzinoms. D. med. W. **1903**. 30. Juli.

26. Orlowski, Zur Diagnostik des Magenkarzinoms. Wratsch. **1904**. 24. [Ref. Boas Arch. **11**. 103. 1905.]

27. J. Sigel, Zur Diagnose des Magenkarzinoms. B. klin. W. **1904**. Nr. 12 u. 13.

28. W. Berent u. P. Gutmann, Ueber vermehrten N- und Eiweißgehalt der Magenflüssigkeit und seine diagnostische Bedeutung. D. med. W. **1904**. Nr. 28.

29. Pstrokonski, Ein primäres Sarkom des Magens. Dunin's Festschrift. 1901. [Ref. Boas Arch. **8**. 354. 1902.]

30. R. Schorlemmer, Untersuchungen über die Größe der eiweißverdauenden Kraft etc. Boas Arch. **8**. 299 u. 487. 1901.

31. B. Oppler, Beitrag zur Kenntnis vom Verhalten des Pepsins bei Erkrankungen des Magens. Boas Arch. **2**. 40. 1896.

32. K. Glaeßner, Zur topischen Diagnostik der Magengeschwülste. B. klin. W. **1902**. Nr. 29.

33. E. Rosenberg, Ueber den Umfang der Eiweißverdauung im menschlichen Magen unter normalen und pathologischen Verhältnissen. Zt. klin. M. **56**. 449. 1905.

34. J. Boas, Eine neue Methode der qualitativen und quantitativen Milchsäurebestimmung im Mageninhalt. D. med. W. **1893**. Nr. 34. — Derselbe, Ueber das Vorkommen von Milchsäure im gesunden und kranken Magen nebst Bemerkungen zur Klinik des Magenkarzinoms. Zt. klin. M. **25**. 85. 1894.

35. G. Ekehorn, Beiträge zur Statistik der Bedeutung und des Vorkommens der Milchsäuregärung beim Magenkarzinom. Upsala läkareforen. Förhandl. **2.** 1896. [Ref. Boas Arch. **3.** 107. 1898.] — Derselbe, Noch einige Fälle von Magenkarzinom mit besonderer Berücksichtigung der Michsäurereaktion. Ebendort. 1897. [Ref. Boas Arch. **3.** 361. 1898.]
36. H. Strauß, Ueber Magengärungen und deren diagnostische Bedeutung. Zt. klin. Med. **26.** 514. 1894.
37. H. de Jong, Der Nachweis der Milchsäure und ihre klinische Bedeutung. Boas Arch. **2.** 53. 1896.
38. B. Buhre, Die Bedeutung der Milchsäurereaktion für die Diagnose des Magenkrebses. Hygiea. **1897.** [Ref. Boas Arch. **3.** 361. 1898.]
39. Chiaruttini, Ueber den diagnostischen Wert der Milchsäure beim Magenkarzinom. Gazz. degli ospedali. **1898.** Nr. 55. [Ref. Maly Tch. **1898.** 328.]
40. Seelig, Die diagnostische Bedeutung der Milchsäurebestimmung nach J. Boas. B. klin. W. **1895.** Nr. 5.
41. J. Boas, Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten. 5. Aufl. Leipzig, Thieme, 1903. S. 216.
42. G. Klemperer, Untersuchungen über den Stoffwechsel und die Ernährung in Krankheiten. Zt. klin. M. **16.** 581. 1889.
43. Malassez, Sur la richesse du sang en globules rouges chez les cancéreux. Progrès méd. **1884.** Nr. 28.
44. Sörensen, Undersogelser om Antallet of rode og hvide Blodlegemer under forskjellige physiologiske og pathologiske Tilstande. Kjöbenhaven 1876.
45. Laache, Die Anämie. Christiania 1883.
46. Fr. Müller, Verhandl. des Vereins f. inn. Med. **1888.** 378.
47. Schneider, Das morphologische Verhalten des Blutes bei Herzkrankheiten und bei Karzinomen. Dissert. Berlin 1888.
48. Daland u. Sadler, Ueber das Vorkommen der roten und weißen Blutkörperchen im Blute des gesunden und kranken Menschen. Fortschr. Med. **1891.** Nr. 20.
49. Mouisset, Etude sur le carcinome de l'estomac. Rév. de méd. **1891.**
50. Osterspey, Die Blutuntersuchung und ihre Bedeutung bei Magenkrankheiten. Dissert. Berlin 1892.
51. R. v. Limbeck, Grundriß einer klinischen Pathologie des Blutes. Jena 1892.
52. C. Neubert, Stoffwechseluntersuchungen bei Krebskranken. Dissertation. Dorpat 1889.
53. O. Strauer, Systematische Blutuntersuchungen bei Schwindsüchtigen und Krebskranken. Zt. klin. M. **24.** 295. 1894.
54. P. Henry, Ueber den diagnostischen Wert der Blutkörperchenzählung beim latenten Magenkrebs. Boas Arch. **4.** 1. 1898.
55. R. Rencki, Die diagnostische Bedeutung der Blutuntersuchung bei Karzinom und Ulcus ventriculi rotundum mit besonderer Berücksichtigung der Verdauungsleukozytose. Boas Arch. **7.** 234 u. 392. 1900.
56. A. Krokiewicz, Das Verhalten des Blutes im Verlaufe von Magenkarzinom. Einige Bemerkungen über das Wesen der Krebskachexie. Boas Arch. **6.** 25. 1900.
57. Laker, Die Bestimmung des Hämoglobingehaltes im Blute mittels des v. Fleischlschen Hämometers. Wien. med. W. **1886.** Nr. 18/20.
58. Lubarsch, Hyperplasie und Geschwülste. 1895.
59. O. Leichtenstern, Untersuchungen über den Hämoglobingehalt des Blutes. Leipzig 1878. S. 84.
60. C. v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893. S. 461 ff.

61. E. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. 2. Aufl. Berlin 1902. S. 627.
62. Jez, Ueber die Blutuntersuchung bei Magenerkrankungen, besonders bei Ulcus und Carcinoma ventric. Wien. med. W. 1898. Nr. 14/15.
63. H. Schur u. H. Loewy, Ueber das Verhalten des Knochenmarkes in Krankheiten und seine Beziehungen zur Blutbildung. Zt. klin. M. 40. 412. 1900.
64. G. Lang, Ueber die Resistenz der roten Blutkörperchen gegen hypoisotonische NaCl-Lösungen beim Magenkrebs. Zt. klin. M. 47. 153. 1902.
64a. Devoto, Ueber die Dichte des Blutes etc. Prag. Zt. 11. 176.
65. R. Schmaltz, Die Untersuchung des spezifischen Gewichts des menschlichen Blutes. D. Arch. klin. Med. 47. 145. 1891.
66. E. Peiper, Das spezifische Gewicht des menschlichen Blutes. Ctb. klin. M. 1891. 217.
67. Sophie Scholkoff, Zur Kenntnis des spezifischen Gewichts des Blutes etc. Dissert. Bern 1892.
68. l. c. (Anm. 61). S. 626.
69. J. Boas, Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten. 5. Aufl. Leipzig 1903. S. 298.
70. H. Häberlin, Ueber den Hämoglobingehalt des Blutes beim Magenkrebs. M. med. W. 1888. Nr. 22.
71. Engelsen, Afhandl. for Doktorgraden in Medicin. Kopenhagen.
72. Eichhorst, Spezielle Pathologie und Therapie. 2.
73. R. v. Jaksch, Ein Beitrag zur Chemie des Blutes. Kongr. inn. Med. 12. 236. 1893.
74. H. Wendelstadt u. L. Bleibtreu, Beitrag zur Kenntnis der quantitativen Zusammensetzung des menschlichen Blutes unter pathologischen Verhältnissen. Zt. klin. M. 25. 204. 1894.
75. Stintzing u. Gumprecht, Wassergehalt und Trockensubstanz des Blutes. D. Arch. klin. Med. 53. 265. 1894.
76. J. Boas u. A. Kochmann, Weitere Beiträge zur Lehre von den okkulten Magenblutungen. Boas Arch. 8. 45. 1902.
77. E. Grawitz, l. c. (Anm. 61). S. 629.
78. Micheli u. Donati, Sulle proprietà emolitichi degli estratti di organi e di tumori maligni. Riforma medica. 1903. Nr. 8.
79. Kullmann, Ueber Hämolyse durch Karzinomextrakte. B. klin. W. 1904. Nr. 8.
80. Bard. De l'hémolyse dans les liquides hémorrhagiques d'origine cancéreuse. Sem. méd. 1901. Nr. 25.
81. R. Virchow, Cellularpathologie. 1872.
82. Escherich, Hydrämische Leukozytose. B. klin. W. 1884. 145.
83. C. Eisenlohr, Blut und Knochenmark bei progressiver perniziöser Anämie und bei Magenkarzinom. D. Arch. klin. Med. 20. 495. 1877.
84. Potain, Un cas de leucocythémie. Gaz. des hôp. 1888. Nr. 57.
85. Schaper, Blutuntersuchungen etc. Dissert. Göttingen 1891.
86. Reinert, Zählung der roten Blutkörperchen. 1891. S. 208.
87. Muir, The physiology and pathology of the blood. Journ. of anat. and phys. 25. 1891.
88. Alexander, De la leucocytose dans les cancères. Paris 1887.
89. Strauß u. Rohnstein, Die Anämien. Berlin 1901.
90. Rieder, Beiträge zur Kenntnis der Leukozyten. Leipzig 1892. S. 95.
91. Einhorn, Ueber das Verhalten der Lymphozyten zu den weißen Blutkörperchen. Dissert. Berlin 1901.

92. Reinbach, Ueber das Verhalten der Leukozyten bei malignen Tumoren. Langenbecks Arch. **46**. 486. 1893.
93. F. Feldbausch, Ueber das Vorkommen von eosinophilen Zellen in Tumoren Virchows Arch. **161**. 1. 1900.
94. Schneyer, Das Verhalten der Verdauungsleukozytose beim Carcinoma ventriculi und Ulcus rotundum. Internat. klin. Rundschau. **1894**. Nr. 39.
95. A. Hofmann, Die Verdauungsleukozytose beim Carcinoma ventriculi. Zt. klin M. **33**. 460. 1897.
96. Sailer u. Taylor, Internal medical Magazine. **1897**. July. [Ref. Boas Arch. **4**. 88. 1898.]
97. A. Japha, Verdauungsleukozytose. D. Aerzte-Ztg. **1901**. Nr. 7. [Ref. Boas Arch. **8**. 171. 1902.]
98. Dolmatow, Zur Frage über den diagnostischen Wert der Verdauungsleukozytose bei Magenkarzinom. Russ. milit.-med. Ztg. **5**. 1899. [Ref. Boas Arch. **6**. 90. 1900.]
99. Douglas, Digestion leucocytosis in cancer of the stomach. Brit. med. journal. **1901**. 16. März.
100. Machetti, Das Verhalten der Verdauungsleukozytose bei verschiedenen Krankheiten. Il Morgagni. **1896**. H. 10.
101. Donati, Das Blut von Individuen mit malignen Geschwülsten. Accad. med. di Torino. Mai—Juli 1901. [Ref. Maly Tch. **1901**. 183.]
102. R. v. Jaksch, Ueber die Alkaleszenz des Blutes in Krankheiten. Zt. klin. M. **13**. 1888.
103. E. Peiper, Alkalimetrische Untersuchungen des Blutes. Virch. Arch. **116**. 337. 1889.
104. Th. Rumpf, Alkalimetrische Untersuchungen des Blutes. Ctb. klin. Med. **1891**. 441.
105. G. Klemperer, CO_2-Gehalt des Blutes bei Krebskranken. Char.-Ann. **15**. 1890.
106. H. Strauß, Ueber das Verhalten der Blutalkaleszenz des Menschen unter einigen physiologischen und pathologischen Bedingungen. Zt. klin. M. **30**. 317. 1896.
107. Orlowski, Ein Beitrag zur Lehre von der Alkaleszenz des Blutes. Przeglad lekarski. **40**. 241. 1901. [Ref. Maly Tch. **1901**. 264.]
108. W. v. Moraczewski, Stoffwechselversuche bei Karzinom und Chlorose. Zt. klin. M. **33**. 385. 1897. — Derselbe, Ueber den Cl- und P-Gehalt des Blutes bei Krebskranken. Virchows Arch. **139**. 385. 1895.
109. E. Freund, Zur Diagnose des Karzinoms. Wien. med. Bl. **1885**. Nr. 9 u. 36.
110. Trinkler, Ueber die diagnostische Verwertung des Gehaltes an Zucker im Blute. Ctb. med. Wiss. **1890**. 486.
111. Matrai, Chemische Untersuchungen des Blutes bei Krebskranken. Pest. med.-chir. Presse. **1885**. Nr. 36.
112. Achard u. Clarc, Pathologische Schwankungen des amylolytischen Vermögens des Blutserums. C. rend. soc. biol. **53**. 708. 1901. [Ref. Maly Tch. **1901**. 187.]
113. J. Israel, Ueber funktionelle Nierendiagnostik. Mitt. a. d. Grenzgebieten. **11**.
114. Fr. Engelmann, Beiträge zur Lehre von dem osmotischen Druck und der elektrischen Leitfähigkeit der Körperflüssigkeiten. Mitt. a. d. Grenzgebieten. **12**.
115. K. Engel, Ueber die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes bei Krebskranken B. klin. W. **1904**. 828.
116. Ascoli, Isoagglutinine und Isolysine menschlicher Blutsera. M. med. W. **1901**. 1239.
117. Kreibisch, Ueber einige serodiagnostische Versuche. Wien. klin. W. **1902**. Nr. 27.

118. C. v. Noorden, l. c. (Anm. 60). S. 456.
119. C. v. Noorden, l. c. (Anm. 60). S. 155.
120. Gärtig, Stoffwechseluntersuchungen in einem Falle von Oesophaguskarzinom (Versuch v. Noorden's). Dissert. Berlin 1890.
121. G. Klemperer, Stoffwechselversuche an Krebskranken. Char.-Ann. **16.** 138. 1891.
122. Widal, Hypoazoturie et sa signification. Arch. prov. de méd. **1899.** März. [Ref. Boas Arch. **5.** 540. 1899.]
123. G. Setti, Ueber die Ausscheidung des N, der Chloride und der Phosphate und die Verteilung des N unter die verschiedenen N-haltigen Bestandteile des Harns beim Karzinom. Riv. venet. di Scienze med. **16.** 31. 1899. [Ref. Maly Tch. **99.** 741.]
124. A. Braunstein, Beobachtungen über die Ausscheidung der Chloride, der Phosphorsäure, des N und des NH_3 beim Karzinom. Zt. f. Krebsf. **1.** 199. **1904.**
125. Clowes, Frisbie and Glosser, Studies on cancer metabolisme. 5. Ann. report. cancer laborat. New York State Departm. of Health. **1903/04.** [Ref. Biochem. Ctb. **3.** Nr. 23. 1905.]
126. W. v. Moraczewski, Stoffwechselversuche bei Karzinom und Chlorose. Zt. klin. M. **33.** 385. 1897.
127. C. Lewin, Stoffwechseluntersuchungen bei Karzinomatösen. D. med. W. **1905.** 6.
128. F. Kraus u. Chvostek, Ueber den Einfluß von Krankheiten auf den respiratorischen Gaswechsel. Wien. klin. W. **1891.** Nr. 33.
129. A. Jaquet u. N. Svenson, Zur Kenntnis des Stoffwechsels fettsüchtiger Individuen. Zt. klin. M. **41.** 375. 1900.
130. M. Freudweiler, Ein Beitrag zur Kenntnis des Lymphosarkoms. D. Arch. klin. M. **64.** 544. 1899.
131. F. Blumenthal, Zur Frage der Krebskachexie. Festschr. f. Salkowski. Berlin 1904. S. 75.
132. Fr. Müller, Allgemeine Pathologie der Ernährung, in v. Leyden's Handbuch der Ernährungstherapie. 2. Aufl. Leipzig 1903. S. 224.
133. Töpfer, Ueber die Relationen der N-haltigen Bestandteile im Harn bei Karzinomen. Wien. klin. W. **1892.** Nr. 49.
134. Horbaczewski, Beiträge zur Kenntnis der Bildung der Harnsäure. Sitzungsberichte der k. k. Akademie d. Wissensch. Wien **1891.** 38.
135. Cario, Ueber den Einfluß des Fiebers und der Inanition auf die Ausscheidung der Harnsäure etc. Göttingen 1888.
136. K. Brandenburg, B. klin. W. **1896.**
137. F. Blumenthal, Ueber das Verhältnis der Ausscheidung des Alloxurkörper-N zum Gesamt-N beim Karzinom. Char.-Ann. **21.** 144. 1896.
138. C. v. Noorden, l. c. (Ann. 60). S. 464ff.
139. G. Setti, Ueber die Ausscheidung des N, der Chloride und der Phosphate, und die Verteilung des N unter die verschiedenen N-haltigen Bestandteile des Harnes beim Karzinom. Riv. venet. di Science med. **16.** 31. 1899. [Ref. Maly Tch. **1899.** 741.]
140. R. v. Limbeck, Beiträge zur Lehre von der Säurevergiftung. Zt. klin. M. **34.** 419. 1898.
141. A. Braunstein, Beobachtungen über die Ausscheidung der Chloride, der Phosphorsäure, des N und des NH_3 bei Karzinom. Zt. f. Krebsforschung. **1.** 199. **1904.**
142. G. Sticker u. C. Hübner, Wechselbeziehungen zwischen Sekreten und Exkreten. Zt. klin. M. **12.** 114. 1887.
143. Stroh, Anomalien der Cl-Ausscheidung bei Magenkranken. Diss. Giessen 1888.

144. Schöpp, Ueber die Ausscheidung der Chloride bei Karzinomatösen im Verhältnis zur Aufnahme derselben. D. med. W. 1893. Nr. 46.
145. R. Laudenheimer, Die Ausscheidung der Chloride bei Karzinomatösen im Verhältnis zur Aufnahme. Zt. klin. M. 21. 513. 1892.
146. Beneke, Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1874. S. 61.
147. C. Lewin, Stoffwechseluntersuchungen bei Karzinomatösen. Münch. med. W. 1905. 47.
148. Fr. Müller, Ueber Ikterus. Verhdl. d. schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur. 1892.
149. D. Gerhardt, Ueber Hydrobilirubin. Dissert. Berlin 1889.
150. A. Braunstein, Ueber den Nachweis des Urobilins und seine Ausscheidung bei Karzinom. Zt. f. Krebsforsch. 1. 15. 1903.
151. L. Brieger, Phenolausscheidung bei Krankheiten. Zt. phys. Ch. 2. 241. 1871. — Derselbe, Ueber einige Beziehungen der Fäulnisprodukte zu Krankheiten, Zt. klin. M. 3. 461. 1881.
152. H. Senator, Indikan und Kalkausscheidung. Ctb. med. Wissensch. 1877. 357, 370, 388.
153. Ortweiler, Ueber die physiologische und pathologische Bedeutung des Harnindikans. Mitt. aus d. Würzburger med. Klinik. 2. 153. 1885.
154. M. Hennige, Die Indikanausscheidung in Krankheiten. D. Arch. klin. Med. 23. 271. 1879.
155. G. Hoppe-Seyler, Ueber die Ausscheidung der Aetherschwefelsäuren im Urin. Habilitationsschrift. Kiel 1887.
156. H. Leo, Die Krankheiten der Verdauungsorgane. Berlin 1890. S. 316.
157. H. Häberlin, Neue diagnostische Hilfsmittel bei Magenkrebs. D. Arch. klin. Med. 45. 339. 1890.
158. Wasbutzki, Einfluß der Magengärungen auf die Fäulnisvorgänge im Darm. Arch. experim. Path. 26. 133. 1889.
159. H. Strauß u. Philippsohn, Ueber die Ausscheidung enterogener Zersetzungsprodukte im Urin bei konstanter Diät. Zt. klin. M. 40. 369. 1900.
160. C. Lewin, Ausscheidung der aromatischen Substanzen im Urin bei Krebskranken. Festschr. f. Salkowski. Berlin, A. Hirschwald, 1904. S. 225.
161. R. v. Jaksch, Ueber Azetonurie und Diazeturie. Berlin 1885. S. 84.
162. G. Klemperer, Ueber den Stoffwechsel und das Koma der Krebskranken. B. klin. W. 1889. Nr. 40.
163. Thomas, vgl. Neubauer-Vogel's Harnanalyse. 9. Aufl. 1890. S. 195.
164. Ueber Coma carcinomatosum vergl.: R. v. Jaksch, Neue Beobachtungen über Azetonurie und Diazeturie. Kongr. inn. Med. 2. 269. 1883. — Rieß, Ueber das Vorkommen eines dem sog. Coma diabet. gleichen Symptomenkomplexes. Zt. klin. M. 7. 34. Suppl. 1884. — H. Senator, Ueber Selbstinfektion durch abnorme Zersetzungsvorgänge. Zt. klin. M. 7. 325. 1884. — G. Klemperer, l. c. (Anm. 162).
165. H. Ury u. E. Lilienthal, Ueber Albumosurie bei Magen-Darmerkrankungen, speziell Karzinomen. Boas Arch. 11. 72. 1905.
166. E. Maixner, Ueber eine neue Form der Peptonurie. Zt. klin. M. 8. 284. 1884.
167. Pacanowski, Ueber die Peptonurie vom klinischen Standpunkte aus. Zt. klin. M. 9. 429. 1885.
168. F. Blumenthal, Verhandlungen des Komitees für Krebsforschung. Sitzung vom 14. Mai 1904.
169. F. Meyer, Ueber die Toxizität des Urins und Milzextraktes bei Karzinom. Zt. klin. M. 33. 563. 1897.

170. F. Blumenthal, Zur Frage der Krebskachexie. Festschr. f. Salkowski. Berlin. A. Hirschwald. — Derselbe, Vortrag im Komitee f. Krebsforschung am 19. Mai 1904. (D. med. W. **1904**. Nr. 40.)
171. E. Petry, Ein Beitrag zur Chemie maligner Geschwülste. Zt. phys. Ch. **27**. 398. 1899. — Derselbe, Hofmeisters Beiträge. **2**. 94. 1902.
172. H. Wolff, Ein Beitrag zur Chemie des Karzinoms. 1. Mitteilung. Zt. f. Krebsforschung. **3**. 1905. — Derselbe, Zur Kenntnis der melanotischen Pigmente. Hofmeisters Beiträge. **5**. 476. 1904.
173. Beebe, The chemistry of malignant growths. III. Nucleohiston as a constituent of tumors. Amer. Journ. of Physiol. **13**. 341. 1905.
174. C. Neuberg u. Milchner, Ueber das Verhalten der Kohlenhydrate bei der Autolyse und zur Frage nach der Bindung der Kohlenhydratgruppe in Eiweißkörpern. B. klin. W. **1904**. 1080.
175. C. Neuberg, Chemisches zur Karzinomfrage. B. klin. W. **1905**. Nr. 5.
176. Jacoby, Hofmeisters Beitr. **3**. 446. 1903. [Zitiert nach Neuberg, Anm. 175.]
177. F. Blumenthal u. H. Wolff, Ueber Fermentwirkungen bei Krebsgeschwülsten. Med. Klinik. **1905**. Nr. 7. — F. Blumenthal, Ueber Fermentwirkungen bei Krebsgeschwülsten. Vortrag in der Charité-Gesellsch. am 12. Jan. 1905. [Ref. D. med. W. **1905**. Nr. 7.] — Derselbe, Ueber die Ursachen der Malignität der Geschwülste. Med. Klinik. **1905**. Nr. 15.
178. C. Neuberg, Neues zur Karzinomfrage. Zt. f. Krebsforsch. **2**. 1905. — Derselbe, Zt. f. Krebsforschung. **2**. 171. 1904. — Derselbe, Ueber die Wirkungsweise des Radiums bei Karzinom. Verhandl. d. D. pathol. Ges. **1904**. 157.
179. G. Klemperer, Diskussionsbemerkungen zu dem Vortrage Müller's. Kongr. inn. Med. **8**. 404. 1889.
180. Hans Wolff, Zur Chemie der Krebsgeschwülste. Med. Klinik. **1905**. Nr. 13.

Achtes Kapitel.

Stoffwechselpathologie des Kindes.

Von

Adalbert Czerny und **Franz Steinitz.**

In den folgenden Abschnitten kann nicht die gesamte Stoffwechsellehre, soweit sie sich auf Kinder erstreckt, Berücksichtigung finden. Nur diejenigen Fragen sollen erörtert werden, in denen sich zwischen dem Erwachsenen und dem Kinde grundlegende Unterschiede finden, Unterschiede, die es zuwege gebracht haben, daß man heute der Ernährung und dem Stoffwechsel des Kindes eine Sonderstellung zuerteilt hat. Die Berechtigung dazu ergibt sich vornehmlich aus zwei Gründen.

Einmal besitzt das Kind in der ersten Zeit einen gegen äußere Einflüsse wenig geschützten Digestionstraktus. Es reagiert auf Schädigungen der Ernährung in ganz charakteristischer Weise; sein Stoffwechsel wird durch Störungen, die im späteren Alter keine oder nur eine unwesentliche Rolle spielen, in hervorragender Weise alteriert, sodaß in der Pathologie des Kindes die Ernährungs- und Stoffwechselerkrankungen einen breiten Raum einnehmen. Bis zu welchem Alter sich die Sonderstellung des Kindes, die ihren Ausdruck in dem leichten Eintreten von Ernährungsstörungen findet, erstreckt, ist nicht mit Sicherheit zu sagen. Man pflegt von einem Stoffwechsel des Säuglings zu sprechen. Der Begriff „Säugling" ist aber kein wohldefinierter. Während einzelne Autoren, z. B. W. Camerer (1), unter Säuglingsalter die Zeit von der Geburt bis zum Durchbruch der ersten Zähne verstehen, einzelne die Periode Säuglingsalter nennen, in der nur flüssige Kost aufgenommen wird, betrachten andere das erste Lebensjahr als das Säuglingsalter. Keine der genannten Grenzen umschließt aber vollständig die Zeit, in der der kindliche Organismus durch seinen leicht alterierbaren Stoffwechsel ausgezeichnet ist. Dieselbe schließt zweifellos auch noch das zweite Jahr ein. Aber auch mit dieser Altersgrenze ist die Entwickelung der natürlichen Schutzvorrichtungen des Verdauungsapparates noch nicht abgeschlossen, sondern erreicht erst in den folgenden Lebensjahren des frühen Kindesalters ihre Vollendung.

Der zweite Umstand, welcher die Sonderstellung der Ernährungs- und Stoffwechsellehre des Kindes begründet, besteht darin, daß die Nahrung beim Erwachsenen nur zum Ersatz von verlorengegangenem Körpergewebe, zur Erhaltung der Wärme und Leistung von Muskel- und Drüsenarbeit, also als kinetische Energie dient, während das Kind auch Material zur Bestreitung von Körperwachstum braucht, also potentielle Energie deponiert. Dieser so fundamentale Unterschied tritt am deutlichsten unter physiologischen Verhältnissen in Erscheinung. Beim kranken Kinde kennen wir jedoch auch Zustände, in denen wir mit einer Nahrung zeitweilig nur die Vermeidung von Körpergewebsverlusten anstreben. Im Gegensatz dazu müssen wir auch beim Erwachsenen, z. B. nach konsumptiven Krankheiten, von der Nahrung fordern, daß sie nicht nur das Stoffwechselgleichgewicht erhält, sondern auch einen Wiederansatz von Körpersubstanz gewährleistet.

I. Die chemische Zusammensetzung des kindlichen Körpers.

Wenn wir untersuchen wollen, wie weit durch Erkrankungen des Stoffwechsels die chemische Zusammensetzung des kindlichen Körpers alteriert wird, müssen wir von der chemischen Zusammensetzung des Neugeborenen ausgehen. Erst wenn wir diese kennen gelernt haben und die durch sie gewonnenen Zahlen denjenigen gegenüberstellen, die uns die Untersuchung kranker Kinder liefert, können wir einen Einblick gewinnen in die Störungen des Stoffwechsels, deren Endeffekt die eventuelle Aenderung der chemischen Körperzusammensetzung ist.

Die Zahl der chemisch untersuchten Kinderleichen ist bisher nicht groß. Die physiologischen Werte erstrecken sich naturgemäß nur auf neugeborene Kinder; gesunde ältere Säuglinge sind bisher aus leicht verständlichen Gründen noch nicht untersucht worden.

Wir begnügen uns unter Hinweis auf die bereits von A. Czerny und A. Keller (2) zusammengestellte Literaturübersicht, die die Untersuchungen von Giacosa, Michel u. Hugounenq und Cornelia de Lange umfaßt, nur über die exakten Zahlen von Camerer und Söldner zu berichten, die sich auf 6 neugeborene Kinder beziehen (3). Da die Analysenwerte der Kinder, deren Gewicht von 2616 g bis 3348 g schwanken, nur wenig unter einander differieren, so genügt es, die mittleren Zahlen, die des sogenannten „Durchschnittskindes", anzuführen.

Werte in Gramm:

	Gewicht	Wasser	Trockensubstanz	Fett	Asche	Eiweiß u. Leim	Extraktivstoffe	C	H	N
Kind (Gesamtkörper)	2821	2026	795	348	75	330	42	449,6	67,15	55,8
100 g Leibessubstanz	—	71,8	28,2	12,3	2,7	11,7	1,5	15,9	2,38	1,98

100 g Asche enthalten:

K_2O	Na_2O	CaO	MgO	Fe_2O_3	P_2O_5	Cl	Al_2O_3	Mn_3O_4	SO_3	SiO_2	CO_2
7,06	7,67	38,08	1,43	0,83	37,66	6,61	0,11	0,03	2,02	0,06	0,53

Die Zahlen von Camerer und Söldner stimmen sowohl untereinander wie mit den früher publizierten von Hugounenq, de Lange, Giacosa und Michel ausreichend überein, sodaß wir gegenwärtig über den grobchemischen Bau des Neugeborenen gut unterrichtet sind.

Weit spärlichere Zahlen liegen über die chemische Zusammensetzung von kranken, an Ernährungsstörungen zugrunde gegangenen Kindern vor. Das gesamte hierhergehörige Tatsachenmaterial umfaßt nur ganz wenige Arbeiten. Wenn wir von den alten Untersuchungen Ohlmüller's (4) absehen, die sich lediglich auf den Wassergehalt der magendarmkranken Kinder beziehen, kommen eigentlich nur 2 Untersuchungen in Betracht.

P. Sommerfeld (5) untersuchte 2 Kinder, von denen eines 4 Wochen alt und atrophisch, das andere gut genährt und an Enteritis und Furunkulose zugrunde gegangen war, auf Wasser-, N-, Fett- und Gesamtaschengehalt.

Die andere Untersuchungsreihe stammt aus der Breslauer Klinik (6) und umfaßt 4 Kinder im Alter von 13 Tagen, 3, $2^1/_2$ und $3^3/_4$ Monaten. Die Analysen erstreckten sich außer auf Trockensubstanz-, Stickstoff-, Fett- und Gesamtaschenbestimmungen auch auf die wichtigeren Mineralbestandteile.

Werte in Gramm:

		Gewicht	Wasser	Trockensubst.	Fett (Aetherextr.)	Asche	Stickstoff
Sommerfeld,	Fall II	4340	3053,0	1287,0	568,9	118,7	98,7
Steinitz,	„ I	1551	1101,5	449,5	—	44,8	37,7
„	„ II	2625	2098,2	526,8	37,9	86,9	60,9
„	„ III	1960	1612,4	347,6	35,9	62,7	41,7
„	„ IV	3190	2547,8	642,2	63,6	106,7	80

100 g Leibessubstanz enthalten:

		Wasser	Trockensubstanz	Aetherextrakt	Asche	N
Sommerfeld,	Fall II	70,15	29,85	13,11	2,73	2,27
Steinitz,	„ I	71	29	—	2,9	2,4
„	„ II	79,9	20,1	1,45	2,73	2,32
„	„ III	82,3	17,7	1,8	3,2	2,13
„	„ IV	79,9	20,1	1,99	3,34	2,51

100 g Asche enthalten:

	Steinitz' Fall I	Fall II	Fall IV
K_2O	8,3	7,2	6,85
Na_2O	8,7	7,7	7,8
CaO	37,8	38,1	37,8
MgO	1,1	1,2	1,32
Fe_2O_3	1,0	1,2	—
P_2O_5	39,8	38,7	36,3
Cl	6,5	6,1	5,7

Ueberblicken wir die mitgeteilten Zahlen, so fällt vor allem auf, daß ein Faktor, der von wesentlichem Einfluß auf die relative Zusammensetzung des Säuglingskörpers ist, innerhalb breiter Grenzen schwankt, das ist der Fettgehalt der Kinder. Derselbe beträgt bei dem Neugeborenen 12,3 %, bei Kind II Sommerfeld's 13,11 %, hingegen bei

den atrophischen 3 Kindern 1,45—1,99 %. Es ist klar, daß die Werte für die anderen Faktoren wesentlich modifiziert werden müssen, wenn das Fett aus der Berechnung ausgeschaltet wird.

Alsdann ergeben sich folgende Zahlen, die wir zweckmäßig den Zahlen von Camerer-Söldner gegenüberstellen:

100 g fettfreie Leibessubstanz enthalten:

	Wasser	Trockensubstanz	Asche	N
Camerer und Söldner	81,9	18,1	3,03	2,26
Sommerfeld, Fall II	81	19	3,15	2,61
Steinitz, „ II	81,1	18,9	3,36	2,35
„ „ III	83,8	16,2	3,26	2,17
„ „ IV	81,5	18,5	3,34	2,56

In allen bisher untersuchten Fällen ist abgesehen von dem Fettgehalt, der großen Schwankungen unterworfen ist, die grobchemische Zusammensetzung des magendarmkranken Kindes die gleiche geblieben, wie sie von Camerer und Söldner bei Neugeborenen gefunden wurde.

Da wir wissen, daß die Zusammensetzung des gesunden Neugeborenen nicht identisch mit der des erwachsenen Menschen ist, sondern daß letzterer wasserärmer und aschereicher ist, so sind die Analysenwerte des Neugeborenen nicht ohne weiteres mit denen der 2—4 Monate alten kranken Kinder zu vergleichen. Doch erfolgt die allmähliche Umänderung des Bestandes im Laufe vieler Jahre so langsam, daß man sicher keinen oder einen nur geringen Fehler macht, wenn man mit Camerer annimmt, daß mit 5 Monaten der Kindeskörper nicht viel anders zusammengesetzt ist als der des Neugeborenen.

Unter dieser Voraussetzung hat sich also die relative Körperzusammensetzung durch die Ernährungsstörung nicht beeinflussen lassen, sondern sich als konstant erwiesen. Abgesehen vom Fett, scheint es demnach nicht möglich, den Organismus eines für seine Funktion wichtigen Bestandteiles zu berauben. Erfolgt ein Verlust eines Körper- oder Mineralbestandteiles, so haben wir uns den Vorgang wahrscheinlich nicht so vorzustellen, daß der Körper an diesem Bestandteile verarmt und im übrigen in entsprechend veränderter Zusammensetzung weiter wächst, sondern er erleidet einen Verlust nur durch gleichmäßiges Einschmelzen von Gewebe, während seine Zusammensetzung unverändert bleibt.

Diese Theorie, die recht bestechend ist und viel für sich hat, könnte uns einiges Licht in die Entstehung der Atrophie auf alimentärem Wege bringen. Denn sie macht es begreiflich, daß ein Defekt in der Ernährung, z. B. zu geringe Chlorzufuhr in ausschließlicher Mehldiät oder gesteigerte Alkaliausscheidung bei übermäßiger Fettzufuhr, ein Körperwachstum hintanhält oder sogar Gewichtsabnahmen herbeiführt. Wir müssen uns aber vergegenwärtigen, daß wir nur die Analysen gesamter Kindeskörper vor uns haben. Es könnte möglicherweise in den lebenswichtigen Organen wohl eine Verschiebung der Organfixa zum Wasser oder den Mineral-

bestandteilen erfolgt und diese der Untersuchung durch kompensatorische Veränderungen der weniger wichtigen Organe entgangen sein. In diesem Falle könnten die lebenswichtigen Organe der kranken Kinder und Neugeborenen doch eine differente Zusammensetzung haben, ohne daß diese in der Analyse der Gesamtkörper zum Ausdruck zu kommen brauchte. Die Entscheidung darüber müssen eingehende Untersuchungen einzelner Organe magendarmkranker Kinder und Neugeborener bringen, wie sie bei ersteren für den Wasser- und Fettgehalt von Ohlmüller, überdies von Sommerfeld im Muskel bereits ausgeführt worden sind.

In jüngster Zeit ist zu den bisher besprochenen Zahlen noch eine Untersuchungsreihe hinzugekommen, die sich mit der chemischen Zusammensetzung eines durch einseitige Mehlernährung zugrunde gegangenen 4 Monate alten Kindes beschäftigt [F. Steinitz und R. Weigert (69)]. Die uns interessierenden Daten desselben, die wir denen des bereits mitgeteilten Falles IV von Steinitz gegenüberstellen, sind die folgenden:

100 g fettfreie Leibessubstanz enthalten:

	Wasser	Trockensubstanz	Asche	N
Fall Steinitz IV	81,5	18,5	3,34	2,56
Mehlkind	77,75	22,25	3,94	2,97

	100 g					
	fettfreie Trockensubstanz enthalten:			Asche enthalten:		
	K_2O	Na_2O	Cl	K_2O	Na_2O	Cl
Fall Steinitz IV	1,236	1,434	1,037	6,85	7,8	5,7
Mehlkind . . .	**0,8958**	**0,933**	**0,4952**	**5,06**	**5,28**	**2,8**

Dieselben unterscheiden sich von allen bisher besprochenen Werten: der Wassergehalt und der Gehalt des Mehlkindes an Alkalien und Chlor ist erheblich vermindert.

Da wir es bei dem Mehlkinde mit ganz anderen Verhältnissen zu tun haben als bei den übrigen an chronischen Ernährungsstörungen zugrunde gegangenen Säuglingen, sprechen die Werte seiner Zusammensetzung nicht gegen die von uns vertretene Theorie von der Konstanz der chemischen Zusammensetzung der Säuglinge. Denn das Mehlkind erlag einem akuten Durchfall, der in den letzten Lebenstagen einen Gewichtsabsturz von fast $^1/_4$ seines Körpers verursacht hatte. Es besteht nun kein Zweifel, daß dieser Körpergewichtsverlust zum größten Teil aus Wasser (und Alkalien) bestanden hat. Die Analyse hat infolgedessen Resultate ergeben, die von denen der übrigen Kinder differieren, da der Tod so rasch eingetreten war, daß ein Ausgleich der Körperzusammensetzung, der sich zweifellos in kurzer Zeit vollzogen hätte, unmöglich wurde.

II. Vorgänge im Magendarmkanal.

A. Allgemeine Bemerkungen über die Nahrung.

Da sich, wie bereits erwähnt, die Funktionen des Magendarmtraktus beim jungen Kinde quantitativ von denen des Erwachsenen unterscheiden, so ist es klar, daß auch die Nahrung des Kindes eine andersartige Beschaffenheit haben muß als die gewöhnliche Kost, die der Erwachsene zu sich nimmt. Schon der Umstand, daß das Kind fast stets zahnlos geboren wird, und daß bis zum Durchbruch der ersten Zähne, selbst unter normalen Verhältnissen, 6—10 Monate vergehen, beschränkt es auf eine flüssige Kost. Diese bilden Muttermilch, Milch verschiedener Tiere (Kuh, Ziege und Esel) und außerdem Abkochungen von Vegetabilien in mehr oder weniger komplizierter Form.

Die Verwendung von Frauenmilch ist auf das Säuglingsalter beschränkt. Der einzige, allerdings nicht in ganz glücklicher Anordnung angestellte Versuch, ihren Wert auch für den Erwachsenen festzustellen (7), scheint sogar zu beweisen, daß sie vom Erwachsenen erheblich schlechter ausgenützt und vertragen wird als vom Säugling. Die Tiermilch, vor allem die Kuhmilch, spielt zwar auch in der Ernährung des Erwachsenen eine gewisse Rolle, unter Umständen sogar vorübergehend als ausschließliche Kost; ihrer Anwendung sind aber doch ziemlich enge Grenzen gesteckt, weil sie nicht alle, für den Erwachsenen zum Leben nötigen Bestandteile in genügender Menge enthält. So ist ihr Eisengehalt (übrigens auch der der Frauenmilch) ein so geringer, daß der Eisenbedarf des Organismus durch ihn allein nicht gedeckt wird, und die Annahme eines Eisendepôts beim Neugeborenen gemacht werden muß. Ein solches hat G. Bunge (8) für gewisse schnell wachsende Tiere erwiesen; es scheint auch beim Säugling vorhanden zu sein; wenigstens hat P. Philippson (9) in den isolierten Leberzellen von Neugeborenen einen (auf Stickstoff bezogen) höheren Eisengehalt gefunden als in den Leberzellen von Kindern am Ende des ersten Jahres. Da dieses Eisendepôt aber im Laufe der ersten Lebensmonate verbraucht wird, so muß die ausschließliche Milchernährung, besonders zu einer Zeit, in der schon Zähne zum Durchbruch gekommen sind, beendigt und durch eine gemischte Kost, besonders eisenreiches Gemüse, ergänzt werden.

B. Speichelsekretion.

Da das Kind unter normalen Verhältnissen in den ersten Monaten eine flüssige Ernährung, die weder ein Einspeicheln nötig hat, noch Amylum enthält, zu sich nimmt, so ist a priori zu erwarten, daß die Speichelsekretion beim neugeborenen Kinde noch nicht vorhanden oder nur mangelhaft entwickelt ist.

Die ersten Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigten (10), konstatierten denn auch, dass bei Kindern der ersten Lebenstage die Speichelsekretion gering sei, und daß der sezernierte Speichel kein dia-

statisches Ferment enthalte. Diese Annahme wurde jedoch durch spätere Untersucher widerlegt. Schiffer (11), J. Korowin (12), P. Zweifel (13), A. Schloßmann (14) und J. Schilling (15) wiesen stets Ptyalin im Speichel von Kindern nach, gleichgültig, ob dieselben krank oder gesund, neugeboren oder schon einige Wochen alt waren. Was die Bildungsstätte des saccharifizierenden Ferments anlangt, fand Zweifel durch Untersuchung der wäßrigen Drüsenextrakte, daß nur die Parotis, aber nicht die Gl. submaxillaris, bei Neugeborenen Ptyalin liefere. Schilling fand das Ferment auch im Sekrete der Glandula submaxillaris.

C. Vorgänge im Magen.

1. Salzsäure und Pepsin.

Seit durch A. Epstein (16) eine handliche Methode, Magensaft bei Säuglingen auszuhebern, angegeben worden ist, verfügen wir über reichliche Untersuchungen, die sich mit der sekretorischen Funktion des Säuglingsmagens beschäftigen. Den meisten derselben haftet aber der Fehler an, daß nicht genügend auf den Unterschied zwischen gesunden und kranken Säuglingen geachtet worden ist, und daß die Resultate stets das Mittel darstellen aus einer Reihe von Untersuchungen an kranken und gesunden Kindern. Dieser Fehler spielt aber keine allzu große Rolle, da, wie aus den folgenden Zusammenstellungen hervorgeht, kein prinzipieller, sondern nur ein gradueller Unterschied in der sekretorischen Funktion des gesunden und kranken Magens besteht.

Daß die Salzsäure ein normales Sekretionsprodukt des Magens darstellt, ist über jeden Zweifel erhaben. Hingegen ist die von vielen Autoren erörterte Frage, ob die Milchsäure ein Bestandteil des normalen Magensaftes beim Säuglinge sei, bisher noch nicht gelöst. L. de Jager (17) und die beiden Labbé's (18) behaupten, daß die Azidität des Magensaftes beim Säugling von organischen Säuren, speziell der Milchsäure, abhängt. Sotow (19) leugnet ihr Vorkommen beim gesunden Brustkinde, Th. Escherich (20) und J. W. Troitzky (21) sehen sie als normales Produkt an, Moncorvo (22), L. Bauer und E. Deutsch (23) beschreiben das Auftreten von Milchsäure als normale Erscheinung zum Beginne der Magenverdauung. Hingegen sehen J. Cassel (24) und Thiercelin (25) das Vorkommen von Milchsäure als pathologisches Symptom an. Uebrigens ist von keinem der Autoren der sichere Nachweis von Milchsäure erbracht worden. Man begnügte sich entweder mit dem Nachweis durch das Uffelmann'sche Reagens oder Titration des Aetherextraktes.

Bemerkenswert ist eine in der letzten Zeit erschienene Untersuchung von Sedgwick (186), welcher im Mageninhalt gesunder und kranker Säuglinge ein Ferment (Lipase) gefunden hat, welches aus dem Nahrungsmilchfett freie höhere Fettsäuren abspaltet. Mit dieser Enzymwirkung erklärt er die relativ hohe Azidität im Säuglingsmagen.

Was die Salzsäure anlangt, so wird sie nach L. Wohlmann (26) beim gesunden Kinde gleich nach der Nahrungsaufnahme sezerniert,

läßt sich aber als freie Säure erst $1^1/_4$—2 Stunden später nachweisen, weil sie von dem Eiweiß und den alkalischen Salzen der Milch mit Beschlag belegt wird. Aehnliches fand van Puteren (27), Leo (28), L. Bauer und E. Deutsch (23) und A. Cohn (29). Dann steigt die Menge der freien Salzsäure an und erreicht nach ungefähr $2^1/_2$ Stunden ihr Maximum. Die Zeit, die bis zum Auftreten der freien Salzsäure beim künstlich genährten Kinde verstreicht, ist größer, weil die Kuhmilch und deren Verdünnungen im allgemeinen mehr Substanzen enthalten, welche die Säure binden.

Daß einzelne Autoren [Thiercelin (25), Clopatt (30), Einhorn (31)] erklären, freie Salzsäure komme bei der Magenverdauung des Säuglings unter normalen Bedingungen überhaupt nicht vor, rührt wohl daher, daß sie bei ihren Untersuchungen nicht über gesunde Kinder verfügt haben.

Denn es ist sicher, daß die Salzsäuresekretion, die normalerweise geringer ist als beim Erwachsenen, häufig schon bei leichten Verdauungsstörungen Einbuße erleidet.

L. Wohlmann (26) fand bei dyspeptischen und früh geborenen Brustkindern einen langsameren Anstieg der Magensaftazidität, niedrigere Säurewerte und ein verlangsamtes Auftreten freier Salsäure.

O. Heubner (32), der filtrierten Magensaft untersuchte, sah bei 46 kranken Säuglingen 12 mal freie Salzsäure. Im übrigen konstatierte er, daß die Werte für gebundene Salzsäure mit der Verdauungszeit zunehmen.

L. Bauer und E. Deutsch (23) fanden bei magendarmkranken Kindern die gebundene Salzsäure reduziert; sie vermißten ebenso wie Th. v. Hecker (33) und A. Cohn (29) meistens die freie Salzsäure.

J. Cassel (24) und H. Wolf und J. Friedjung (34) fanden freie Salzsäure nur in einem Teil der untersuchten Fälle. Sie sind nicht geneigt, der Veränderung der chemischen Magenfunktion für die Pathologie eine Rolle zuzuschreiben.

Auf einem extremen Standpunkt diesbezüglich steht endlich A. H. Meyer (35). Dieser beobachtete zwar in einzelnen Cholerinefällen bei Säuglingen Sub- oder Anazidität, glaubt aber doch, daß die Magensaftsekretion durch Ernährungsstörungen nicht beeinflußt werde, und hält die Untersuchung der chemischen Magenfunktion für ganz nebensächlich.

Hyperchlorhydrie konnte Cohn (29) bei Untersuchung einer großen Zahl magendarmkranker Säuglinge nicht feststellen. Dagegen liegen einige Beobachtungen vor, die eine Hyperchlorhydrie bei einem ziemlich oft beobachteten Leiden, der spastischen Pylorusstenose der Säuglinge, nicht unwahrscheinlich erscheinen lassen.

Ein von Leo (28) beobachteter Fall gehört, streng genommen, nicht hierher, weil die Hyperchlorhydrie nicht bewiesen, sondern nur durch den positiven Ausfall der Günzburg'schen Probe und eine sehr hohe

Gesamtazidität erschlossen ist. Derselbe Vorwurf trifft auch die 8 von Oddo und de Luna (36) veröffentlichten Fälle.

Hingegen ist ein Fall von Knöpfelmacher (37) vielleicht beweisend für das Vorkommen der Hyperchlorhydrie, da diese durch quantitative Bestimmungen (Titration mit Dimethylamidoazobenzol als Indikator nach Toepfer) festgestellt wurde.

Knöpfelmacher denkt daran, daß die Hyperchlorhydrie das Primäre, die Pylorusstenose erst sekundär durch Reizwirkung zustande gekommen sei.

Einschlägige Beobachtungen liegen ferner von A. H. Meyer (35) und W. Freund (38) vor. Jedoch fehlen auch in diesen quantitative Salzsäurebestimmungen.

Eine besondere Bedeutung für die Physiologie und Pathologie der Magenverdauung kommt der bereits erwähnten Fähigkeit der Milch zu, mit der Salzsäure chemische Verbindungen einzugehen. Diese Eigenschaft der Milch ist zuerst von Leo (28) beobachtet worden. Th. Escherich (39) stellte, um event. Unterschiede zwischen Frauen- und Kuhmilch kennen zu lernen, quantitative Versuche an und konstatierte, daß von 50 ccm Frauenmilch 8—9 ccm, von derselben Menge Kuhmilch 15—16 ccm $^1/_4$ Normalsäure gebunden werden. W. Müller (40) bestätigte diese Befunde und erweiterte sie durch Sicherstellung der Tatsache, daß an der Bindung der Salzsäure die Milchsalze mit 42 %, die Eiweißkörper mit 58 % beteiligt sind.

Das Salzsäure-Bindungsvermögen der Milch spielt in zweifacher Weise in der Pathologie eine Rolle. Zunächst beeinflußt es die bakterizide Eigenschaft der Salzsäure. Durch die Untersuchungen Hamburger's (41) ist erwiesen, daß die gebundene Salzsäure so gut wie keine antiseptischen Eigenschaften hat. Hingegen wissen wir von der freien Salzsäure, daß sie in der im Magen vorkommenden Konzentration wenn auch keine bakterientötende, so doch mindestens eine wachstumshemmende Fähigkeit besitzt.

Hamburger's Reagensglasversuche finden ihre Bestätigung in Beobachtungen Langermann's (42) über den Einfluß der Salzsäure auf den Bakteriengehalt des Mageninhaltes bei Säuglingen. Die Keimzahl war in den Langermann'schen Fällen nicht abhängig von der Menge der Keime in der Nahrung, sondern von dem Gehalte des Mageninhaltes an freier Salzsäure. Bei Anwesenheit von flüchtigen Fettsäuren war die Keimzahl des Mageninhaltes hoch, freie Salzsäure drückte sie herab. Auch die künstliche Zufuhr von Salzsäure wirkte antibakteriell.

Da das Salzsäure-Bindungsvermögen der Frauenmilch kleiner als das der unverdünnten Kuhmilch ist, so sind bezüglich der antiseptischen Kraft des Mageninhaltes die natürlich ernährten den künstlich ernährten Kindern überlegen. Andererseits wird dadurch auch die besonders von A. Czerny (43) verfochtene Forderung 3—4stündiger Nahrungspausen gestützt. Denn da bei gesunden natürlich ernährten Kindern frühestens nach $1^1/_4$, bei künstlich genährten sogar erst nach 2 Stunden freie Salzsäure im Magen-

inhalt auftritt, kann eine gründliche Desinfektion nur bei Innehaltung großer Pausen erfolgen. Werden diese zwischen 2 Mahlzeiten nicht eingeschaltet, so bleibt dem Magen keine Zeit, seinen Inhalt zu desinfizieren, und allen möglichen Bakterieninvasionen sind Tür und Tor geöffnet. Auf diese Schädigung hat außer Czerny besonders auch Wachsmuth (44) hingewiesen und versucht, dadurch die größere Morbidität der künstlich ernährten Kinder zu erklären.

Die entgegengesetzte, nämlich eine günstige Beurteilung muß das große Salzsäure-Bindungsvermögen der Kuhmilch nur in jenen bereits oben erwähnten Fällen von vermutlicher Hyperchlorhydrie erfahren; denn hier ist eine Bindung der primär oder sekundär im Ueberschusse abgesonderten Salzsäure sogar erwünscht. Es sind dies jene wenigen Fälle, in denen eine Ernährung mit unverdünnter Kuhmilch selbst der natürlichen Ernährung überlegen ist. Wir verweisen diesbezüglich auf den bereits mitgeteilten Fall W. Knöpfelmacher's (37) und einen analogen Fall W. Freund's (38), bei dem eine kongenitale Pylorusstenose durch Verabreichung gelabter Vollmilch dauernd geheilt wurde.

Die Absonderung von Pepsin wird durch Ernährungsstörungen nicht in einschneidender Weise beeinflußt. Wenigstens berichten fast alle Autoren, die sich mit dem eiweißlösenden Ferment des Magens beschäftigen, sein Vorkommen auch im Magensaft von magendarmkranken Kindern; nur einzelne Autoren, z. B. Thiercelin (25) und Leo (28), erwähnen einzelne Fälle von Hypopepsie oder Fehlen des Pepsins.

S. Toch (45) hat nicht nur bei gesunden, sondern selbst bei schwer kranken Säuglingen stets Pepsin und Peptone finden können. Ob aber die letzteren ein Produkt der Verdauung mit Pepsin sind, ist nach seinen Untersuchungen fraglich. Denn der von ihm ausgeheberte Magensaft verdaute Fibrin erst zu Pepton, wenn 0,3 %ige Salzsäure hinzugefügt wurde. Da auch die Entstehung von Pepton im Magen durch Bakterienwirkung nicht erwiesen ist, so kommt für das Auftreten des Peptons noch die Erklärung in Betracht, daß es sich um Abspaltung eines peptonartigen Körpers bei der Labgerinnung des Kaseins handelt. Auf diesen Punkt soll bei der Besprechung der Labwirkung noch näher eingegangen werden.

2. Der Labprozeß.

Alle Autoren, die sich mit dem Vorkommen des Labenzyms im Magen des magendarmkranken Kindes beschäftigen (Szydlowski, Cassel, Meyer u. A.) sind sich darüber einig, daß es stets vorhanden ist. H. Szydlowski (46), der über das Lab die ausgedehntesten Untersuchungen anstellte, konnte es konstant nachweisen; die Wirksamkeit desselben war unabhängig von der Ernährung, dem Alter, dem Gesundheits- und Entwickelungszustande der Kinder, sowie der Reaktion des Magensaftes. Labzymogen konnte er bei Säuglingen nicht finden.

Bezüglich der Form der Labgerinnung im Magen bestehen zwischen der Kuh- und Frauenmilch nicht unbeträchtliche Unterschiede, denen von jeher für die Verdaulichkeit eine große Bedeutung beigemessen wurde.

Setzt man Labenzym zu roher, unverdünnter Kuhmilch, so gerinnt diese in kurzer Zeit zu einem gelatinösen zusammenhängenden Kuchen, während Frauenmilch unter denselben Bedingungen überhaupt nicht labt. Erst wenn man ganz geringe Mengen Salzsäure hinzufügt, kommt es zu einer langsamen, feinflockigen und unvollkommenen Gerinnung.

Dieser augenfällige Unterschied erschien von alters her geeignet, die schwere Verdaulichkeit der Kuhmilch zu erklären (Küttner, Vogel, Biedert u. A.), und es war vielfach das Bestreben der Pädiater, die Gerinnung der Kuhmilch im Magen durch allerhand Manipulationen und Zusätze der der Frauenmilch ähnlich zu machen.

Alle derartigen Anschauungen sind wissenschaftlich nicht genügend gestützt. Wir wissen, daß die Kuhmilch nur in einem zusammenhängenden Kuchen labt, wenn sie unverdünnt, roh ist und ganz ruhig gestellt wird. Wird sie bewegt, so erfolgt stets eine feinflockige Ausfällung des Kaseins (Szydlowski).

Im Magen wird die Labgerinnung der Kuhmilch feinflockig, der der Frauenmilch ähnlich, wenn ihr Fettgehalt so gesteigert wird, daß er zum Eiweißgehalt in demselben Verhältnis steht, wie in der Muttermilch (Biedert). Dasselbe Verhalten erfolgt auch dann, wenn zur Kuhmilch Albumen (Schloßmann) oder eine schleimige bzw. mehlige Abkochung hinzugefügt wird.

Wir haben also im Magen des Säuglings nur dann eine massige, klumpige Labgerinnung des Kaseins zu erwarten, wenn einmal unverdünnte und rohe Milch verabreicht wird und überdies die motorische Kraft des Magens außerordentlich geschwächt ist.

Inwieweit die dann erfolgende grobe Gerinnung für den Säugling schädlich ist, ist bisher noch nicht bewiesen.

Es wird zwar allgemein behauptet, daß die groben Milchkoagula dem Peptonisierungsprozess einen großen Widerstand entgegensetzen, doch beruht diese Annahme nur auf Spekulation, und die einzigen diesbezüglich vorliegenden Versuche Escherich's (47) sprechen gegen diese Anschauung.

	In jeder Probe Milch:	Darin:	N-Gehalt der Peptone bei künstlicher Magenverdauung.			
			Grobe Gerinnsel		Feine Gerinnsel	
			nicht umgerührt	oft umgerührt	nicht umgerührt	oft umgerührt
Vers. VII	100 ccm	0,504 g N	0,1415 g (28 %)	0,1415 g (28 %)	0,1404 g (27,8 %)	0,1296 g (25,7 %)
Vers. VIII	100 ccm	0,4516 g N	0,1594 g (35,3 %)		0,1756 g (39 %)	

Wie die mitgeteilte Tabelle zeigt, erfolgte die künstliche Magenverdauung der Kaseingerinnsel gleich gut, mochten dieselben groß- oder feinflockig sein.

War in den Anschauungen der älteren Autoren die Annahme vorherrschend, daß das Lab auf die Milchverdauung einen retardierenden, wenn nicht schädlichen Einfluß ausübe, so hat es in der neuesten Zeit nicht an Ansichten gefehlt, die dem Labenzym eine Bedeutung für die Verdauung des Eiweißes zusprachen. Diese Anschauungen bewegen sich in zwei Richtungen.

Die einen Autoren [Danilewski, Okouneff (48) und Sawjalow (49)] schreiben dem Lab eine wichtige Rolle bei der Umwandlung von Pepton in Albumen zu (Albuminisation). Dieselbe erfolgt im Magen und Dünndarm, sowie in der Schleimhaut des Magendarmkanals und besteht in einer Dehydratation der Peptone. Der Zweck derselben ist die Umwandlung verschiedenartiger Verdauungsprodukte, wie sie die Ernährung mit artverschiedenen Eiweißkörpern mit sich bringt, in eine einheitliche, dem Körperaufbau dienende Substanz, das „Plastein".

Eine andere Art der Verdauungswirkung von Lab konnte neuerdings G. Rotondi (50) nachweisen. Bereits Hammarsten (51) hatte die Meinung verfochten, daß sich bei der Labgerinnung das Kasein in einen unlöslichen Körper (Parakasein) und in das lösliche Molkenprotein spalte. Rotondi wies nun nach, daß beim Ausfällen von Kasein mit Essigsäure und Aufkochen in das Filtrat mehr Stickstoff übergeht, wenn der Milch vorher eine kleine Menge Lab zugesetzt wird. Er schloß daraus, daß sich durch die Verdauungswirkung des Labenzyms aus dem Kasein ein essigsäurelöslicher, durch Hitze nicht fällbarer Eiweißkörper abspaltet, dessen Eigenschaften er erschöpfend studierte.

Wenn sich die beiden mitgeteilten Befunde über die Verdauungswirkung des Labenzyms bestätigen sollten, würden sie für das theoretische Verständnis der Milchverdauung von Bedeutung sein. Das Interesse, das die Stoffwechselpathologie an ihnen hat, ist beschränkt. Denn ebenso wie auch die übrigen Magenfermente ist ja Lab unter allen Umständen, selbst bei schwer kranken Säuglingen in jeder Verdauungsphase vorhanden und wirksam. Deshalb müssen auch die neuerdings inaugurierten Versuche, die Verdaulichkeit der Milch durch Labzusatz (Pegnin) zu erhöhen (52), sowie auch die mit dieser Methode berichteten günstigen Ernährungsresultate kranker Kinder mit großer Reserve aufgenommen werden.

D. Vorgänge im Darm.

Während wir in der Ausheberung des Mageninhaltes ein Mittel haben, um die Vorgänge bei der Magenverdauung direkt kennen zu lernen, sind wir beim Studium der Vorgänge im Darme lediglich auf die Untersuchung der Fäzes und des Harnes oder die postmortale Untersuchung der sekretorischen Funktionen des Darmes und seiner Anhangsdrüsen angewiesen. Infolgedessen sind unsere Kenntnisse über die pathologischen Vorgänge im Darme noch recht lückenhaft.

Was die Funktion der Leber anlangt, so liegen über ihre harnstoffbildende Tätigkeit beim kranken Säugling Untersuchungen von A. Keller

(53) vor. Wir werden darüber im Anschluß an die Ammoniakausscheidung durch die Nieren unter normalen und pathologischen Verhältnissen berichten.

Die entgiftende Funktion der Leber ist weder beim kranken, noch gesunden Säugling studiert.

Ueber die Zusammensetzung der kindlichen Galle (bzw. den Inhalt der Gallenblase) besitzen wir Analysen von Jakubowitsch (53a) und Baginsky und Sommerfeld (53b). Hingegen ist die Frage, ob beim Säuglinge Störungen der Gallensekretion vorkommen, bisher noch nicht Gegenstand von Untersuchungen gewesen. Die bei magendarmkranken Kindern als Folge einer Ueberernährung mit Milch oft zu beobachtenden fast weißen Entleerungen, die zunächst als acholische Stühle imponieren, dürfen jedenfalls nicht als Zeichen einer Verminderung der Gallensekretion angesehen werden. Denn diese Stühle verdanken ihr Aussehen wahrscheinlich nur einer erst im Darme erfolgenden Umwandlung des Gallenfarbstoffes, eine Tatsache, die weiter unten bei Besprechung der Reduktionsvorgänge im Darme noch gewürdigt werden soll.

Die Funktion des Pankreas ist schon seit langem Gegenstand des Interesses der Pädiater gewesen, vor allem die Frage, ob im Pankreas schon von Geburt an ein diastatisches Ferment vorhanden und wirksam sei. Diese Frage war nicht nur theoretisch, sondern auch praktisch von Bedeutung, da es sich darum handelte, zu entscheiden, ob ein neugeborenes oder ganz junges Kind schon Amylazeen in seiner Nahrung ausnützen, d. h. Stärke zu Zucker invertieren könne.

In der älteren Literatur (Korowin, Zweifel) wurde die diastatische Fähigkeit des Pankreas Neugeborener und Kinder der ersten Lebenswochen völlig geleugnet.

E. Moro (54) konnte diastatisches Ferment, allerdings nur in Spuren, schon bei Neugeborenen nachweisen, wenn er das Pankreas lange Zeit hindurch gründlich extrahierte. Größere Mengen Diastaseenzyms konnte er im Stuhl und Darminhalt von ganz jungen Säuglingen finden. Diese entstammen wohl aber nur zum Teil dem Pankreas, zum Teil den Darmdrüsen und der Frauenmilch.

Dagegen bewies Gillet (55) durch Leichenuntersuchungen, daß in den ersten Lebensmonaten im Pankreas ein zuckerbildendes Ferment fehlt.

Unter pathologischen Verhältnissen scheint die Fermenttätigkeit des Pankreas in verschiedener Weise gestört zu werden.

Nach Gillet verliert der Pankreassaft beim Darmkatarrh seine peptonisierende und diastasierende Kraft. Hingegen zeigte Jakubowitsch (56), daß das zuckerbildende Ferment durch Krankheiten wenig, das peptonisierende viel häufiger in Mitleidenschaft gezogen werde und unter anderem bei hereditärer Lues und Kindercholera nicht nachweisbar sei. Ebenso verschwindet nach demselben Autor häufig bei den verschiedensten Krankheitszuständen das fettspaltende Enzym des Pankreas.

Eine wesentlich größere Rolle in der Erkenntnis der Vorgänge im Darme spielt die Untersuchung der Abfallstoffe der Nahrung, der Fäzes.

Denn sie läßt uns einmal erkennen, inwieweit die eingeführte Nahrung dem Körper nutzbar gemacht, und was von ihr nicht verwertet werden kann. Dann aber läßt sie weitgehende Schlüsse zu auf die Tätigkeit der Drüsen des Darmes und seiner Anhangsorgane und bietet die Möglichkeit zu entscheiden, ob wir es mit einer normalen oder pathologischen Sekretion zu tun haben.

Die allgemeinen Eigenschaften der Fäzes im Säuglingsalter können hier nur ganz kurz berührt werden.

Die Fäzes eines Brustkindes sind ausgezeichnet durch ihre goldgelbe Farbe und salbig homogene Konsistenz. Diese Eigenschaften hat der normale Stuhl jedoch nicht unter allen Bedingungen. Wir wissen durch Untersuchungen Gregor's (57), daß das Aussehen der Brustmilchstühle in weiten Grenzen von dem Fettgehalt der Milch, die das Kind zu sich nimmt, abhängig ist. Nur bei Ernährung mit fettreicher Milch kommt es zur Bildung der „klassischen"[1]) Salbenstühle. In Perioden, in denen das Brustdrüsensekret fettärmer ist, erfolgen die Stuhlentleerungen häufiger; sie sind wasserreicher, ungleichmäßig gefärbt und enthalten weißliche oder gelblich gefärbte Schollen, welche in einem mehr oder weniger grün gefärbten Schleim eingebettet sind. Solche Fäzes werden als gehackt bezeichnet.

Gegen die Untersuchungen Gregor's ist zwar von P. Reyher (57a) und S. Engel (57b) der Einwand erhoben worden, daß seine Bestimmung des Fettgehaltes der Frauenmilch an Exaktheit zu wünschen übrig läßt. An der Tatsache, daß das Aussehen der Fäzes von der wechselnden Zusammensetzung der Frauenmilch abhängig ist, ist aber durch diese Einwände nichts erschüttert worden.

Der Geruch der Frauenmilchfäzes ist säuerlich, nicht fötide, ihre Reaktion gegen Lackmus durch Produkte der Milchsäuregärung sauer.

Beim Stehen an der Luft verändert sich die gelbe Farbe in grün; es erfolgt Oxydation des Bilirubins zu Biliverdin.

Die Farbe der normalen Kuhmilchfäzes ist gleichfalls gelb; das Gelb ist jedoch nicht so intensiv wie bei den Fäzes des Brustkindes und geht beim Stehen an der Luft meist in weiß oder graugelb über. Besteht die Nahrung aus Kuhmilch mit Kohlehydraten, so ist die Gelbfärbung des Stuhles intensiver.

Die Fäzes bei künstlicher Ernährung riechen häufig, auch ohne daß Krankheitserscheinungen vorhanden sind, nach Fäulnisprodukten. Ihre Gegenwart, die auf Reduktionsvorgänge im Darme hinweist, ist auch die Ursache dafür, daß die Stühle meistens für Lackmus alkalisch sind. Beim Hinzufügen von Kohlehydraten zur Kuhmilchnahrung macht diese Reaktion der Fäzes einer sauren Platz, der Fäulnisgeruch verschwindet.

---

1) Mit dieser Bezeichnung wird in der medizinischen Literatur großer Mißbrauch getrieben.

Der Unterschied in der Art der Vorgänge im Darme beim natürlich und künstlich genährten Kinde findet übrigens auch seinen Ausdruck in der Azidität der Stühle.

Nach Blauberg (58) werden 100 g Frauenmilchkot durch 25 ccm, 100 g Kuhmilchkot durch 11,33 ccm $^{n}/_{1}$ Natronlauge neutralisiert.

Hellström (59) fand die Azidität des Frauenmilchstuhles zu 2,6 $^{n}/_{1}$ Natronlauge, Langstein (60) zu 2,1—3,7 ccm.

Ueber die Azidität des Stuhles bei Ernährung mit verschiedenen Kohlehydraten liegen von Hedenius (61) Untersuchungen vor. Er zeigte, daß die Azidität (nach Blauberg) erheblichen Schwankungen unterworfen ist; sie ist größer bei jungen Kindern, die die Kohlehydrate schlecht ausnützen, niedriger oder = 0, wenn die Kohlehydrate im Darme nicht der Zersetzung anheimfallen.

Der Gehalt der Fäzes an Eiweiß, Fett und Kohlehydraten wird weiter unten bei der Resorption besprochen werden.

Die Untersuchung der Fäzes auf Fäulnis- und Gärungsvorgänge im Darm ergibt derartig enge Beziehungen dieser beiden durch Spaltpilze bedingten Zersetzungen der Nahrung und der Darmsekrete, daß es gerechtfertigt erscheint, beide gemeinsam zu besprechen.

Daß normalerweise im Darme des Säuglings keinerlei Fäulnisvorgänge stattfinden, hat verschiedene Ursachen. Nach Senator (62) hindert die schnelle Passage der Nahrung durch den Darm das Zustandekommen einer Fäulnis: In diesem Falle müßten die Fäzes, sich selbst überlassen, außerhalb des Körpers faulen. Tatsächlich ist dies der Fall. Wenigstens konnten Winternitz (63) und Blauberg (58), ersterer für den Milchkot des Hundes, letzterer für Frauenmilch- und Kuhmilchfäzes des Säuglings nach längerem Aufbewahren derselben im Thermostaten das Entstehen von Indol, Phenol, Skatol und Oxysäuren nachweisen.

Viel wichtiger für die Erklärung des Ausbleibens der Fäulnis bei Milchernährung ist die von Hirschler (64), Rovighi (65), Schmitz (66), Eisenstadt (67) und anderen konstatierte Tatsache, daß Milch[1]) überhaupt nicht fäulnisfähig ist, und daß der Genuß von Milch oder deren Produkten (Käse, Kefyr) die Fäulnis im Darm aufhebt oder beschränkt.

Nach Hirschler, Winternitz und Schmitz hindern die Kohlehydrate die faulige Zersetzung des Kaseins.

Im Darme haben wir uns die Vorgänge normalerweise so zu denken, daß das Kasein vor Fäulnis durch das Ueberwiegen der Gärung geschützt wird. Nach Escherich (69) kommen gewöhnlich im Darm nur 2 Bakterienarten in Betracht, das Bact. lactis aërogenes und coli communis, ersteres im Dünn-, letzteres im Dickdarm.

E. Moro (72) fand im Dünndarm das Bact. coli und lactis aërogenes, vom Coecum abwärts den Bac. bifidus vorherrschend. Alle drei Arten sind ausgesprochene Gärungserreger, aber nicht imstande, proteo-

1) Allerdings nur rohe Milch [Bienstock (68)].

lytisch oder peptonisierend zu wirken. Die saure durch Gärung bedingte Reaktion im Darminhalte schließt also die Fäulnis aus.

Anders unter pathologischen Verhältnissen. Dann haben wir es nicht nur mit einem Darminhalt, der vorwiegend aus Milch oder deren Verdauungsprodukten besteht, sondern gleichzeitig mit einer gesteigerten Sekretion von Darmschleim zu tun, und dieser ist außerordentlich fäulnisfähig. Es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß die stinkenden Entleerungen bei magendarmkranken Säuglingen, die zuweilen auch dann zur Beobachtung kommen, wenn durch Leerstellung des Darmes gar keine Möglichkeit zu einer Zersetzung der Nahrung gegeben ist, ihren Charakter lediglich der Fäulnis von Darmsekreten verdanken.

Auf einem anderen Standpunkte stehen Biedert (70—71) und Baginsky (73), die sich über die von allen Autoren bestätigte Tatsache, daß die Nahrung im Säuglingsdarm nicht faulen kann, hinwegsetzen und die Eiweißkörper der künstlichen Nahrung für das Entstehen von Magendarmstörungen verantwortlich machen.

Ersterer rekurriert auf die schlechte Ausnützung des Kuhmilchkaseins, die, wie später gezeigt werden soll, garnicht vorhanden ist. Durch diese soll im Darm das Zustandekommen eines „schädlichen Nahrungsrestes“ bedingt werden, und dieser wieder soll Veranlassung zur Fäulnis und zur Entstehung giftiger Produkte geben.

Baginsky schreibt den saprogenen Bakterien, wenn sie nicht durch Gärungserreger überwuchert werden können, die Fähigkeit zu aus Nahrungseiweiß giftige peptonartige Körper, Ptomaïne, Indol, Phenol und vor allem Ammoniak zu bilden. Die Gesamtheit dieser toxischen Produkte der Eiweißfäulnis soll durch ihren Eintritt in die Lymph- und Blutbahn die schweren Symptome der Cholera infantum verursachen.

Es ist nicht zu leugnen, daß die von beiden Autoren für die Pathogenese der Magenstörungen als wichtig angenommene Fäulnis tatsächlich von noch nicht abzuschätzender Bedeutung in der Symptomatologie der Magendarmstörungen der Säuglinge sein kann; sie ist aber sicher kein primärer Vorgang, sondern kann sich erst auf dem Boden einer pathologisch gesteigerten Darmsekretion entwickeln. In dieser Hinsicht sind übrigens die künstlich genährten Kinder schlechter gestellt als die natürlich genährten. Denn an und für sich bedingt jede künstliche Ernährung bereits eine gesteigerte Darmsekretion, die ihren Ausdruck auch darin findet, daß das bei normalen Brustkindern garnicht (Senator, Hochsinger, Zamfiresco) beobachtete Auftreten von Indikan im Urin bei künstlich genährten Kindern etwas gewöhnliches ist. Momidlowski (74) fand die Indikanurie bei magendarmkranken Kindern um so intensiver, je stärker die Darmaffektion war, die zur Fäulnis Veranlassung gab.

Von entscheidendem Einfluß auf die Größe der Fäulnisvorgänge im Darm ist ferner, wie Kast (75), Stadelmann (76), Biernacki (77), Mester (78), Schmitz (79) und Wasbutzki (80) betonten, die Salzsäuresekretion des Magens, und da, wie wir im vorigen Abschnitt aus-

einandergesetzt haben, die meisten Magendarmstörungen der Säuglinge mit einer Verminderung der Magensalzsäureproduktion einhergehen, ist damit ein die Fäulnis der Darmsekrete förderndes Moment gegeben.

Während die Fäulnisvorgänge im Darm bei alkalischer Reaktion und unter Zersetzung von Eiweißkörpern oder eiweißartigen Stoffen vor sich gehen, vollzieht sich die Darmgärung vorwiegend bei saurer Reaktion und zwar unter Spaltung von Kohlehydraten. Bei der natürlichen Ernährung des Säuglings kommt als Ausgangsmaterial der Gärung lediglich der Milchzucker in Betracht, bei der künstlichen außerdem noch andere Zuckerarten, wie Rohrzucker und Maltose, und stärke- und dextrinhaltige Mehle. Die Gärung führt nach Escherich (69) zur Bildung von Milchsäure, Kohlensäure und Wasserstoff. Andere Autoren (Baginsky, Emmerling) halten Milchsäure nur für ein nebensächliches Gärungsprodukt, da sie bei der Milchzuckergärung hauptsächlich Essigsäure bzw. Bernsteinsäure fanden.

Die physiologische Bedeutung der Gärung liegt, wie schon angedeutet, darin, daß durch Säurebildung die Darmbakterienvegetation beeinflußt und dadurch die Fäulnis unterdrückt oder beschränkt wird. Außerdem dienen, wie neuerdings A. Schmidt (81) betont, die Gärungsprodukte dazu, die Peristaltik anzuregen und auch dadurch, daß ein allzu langes Verweilen der Ingesta im Darm verhindert wird, die Darmfäulnis zu erschweren. Geringe Grade der Gärung sind notwendig, um physiologische Vorgänge im Darmtraktus des Säuglings zu erhalten.

Kommt es dagegen durch irgendwelche ätiologische Momente (Ueberfütterung, zu kurze Nahrungspausen beim Brustkinde, Ueberschuß an Amylazeen beim künstlich ernährten Kinde) zu abnormen Gärungen, so wird damit, wie schon Widerhofer (82), Escherich (83) und neuerdings Raczynski (84) hervorheben, eine Reizung der Darmwand erzeugt, und diese bedingt eine vermehrte Sekretion, Desquamation und Peristaltik. Diese sogenannte Gärungsdyspepsie zeichnet sich durch Gasbildung (besonders Wasserstoff), und durch das Vorhandensein zahlreicher, zumeist schaumiger und stark sauer reagierender Stuhlentleerungen aus.

Raczynski, der dieses Krankheitsbild bei Brustkindern neuerdings beschrieben hat, beschuldigt als auslösende Ursache einen Ueberschuß an Fettsäuren, die durch Ueberwuchern von Gärungserregern im Darm entstehen und ihrerseits eine schlechte Fettausnützung verursachen. Zum Beweise bringt er Fäzesuntersuchungen, die er an je zwei von einer Amme gestillten Kindern, von denen eines normal, das andere dyspeptisch war, ausgeführt hat. Von seinen Beobachtungen sei eine (No. II) als besonders charakteristisch angeführt.

	A. Dyspept. Kind.	B. Normales Kind.
	In 100 g trockn. Fäzes:	
Freie flüchtige Fettsäure . .	7,31 %	0,79 %
Freie nicht flüchtige Fettsäure	1,87 %	0,749 %
Verseifte Fettsäure	10,77 %	3,117 %

Das antagonistische Verhältnis, in dem Kohlehydratgärung und Eiweißfäulnis zueinander stehen, ist vielfach zu therapeutischen Zwecken verwendet worden. Empirisch ist stets bei stinkenden Stühlen die Eiweißnahrung eingeschränkt und durch Kohlehydratzufuhr ergänzt worden. Zielbewußt aber hat erst Escherich (85) diesen Standpunkt präzisiert und in der willkürlichen Aenderung der Darmbakterienflora und der durch sie bedingten Art und Weise der Zersetzungsvorgänge im Darme einen erheblichen Heilfaktor in der Behandlung der Magendarmerkrankungen erkannt.

Ein wesentliches diagnostisches Merkmal für die Größe der Gärungsvorgänge im Darm glaubte A. Schmidt (81) in der von ihm angegebenen Gärungsprobe gefunden zu haben. Die Schmidt'sche Gärungsprobe besteht darin, daß die frisch entleerten Fäzes mit Wasser verdünnt und im Brutschrank der Gärung überlassen werden. Die nach 24 Stunden gebildete Gasmenge (Frühgärung) wird gemessen; ihre Größe dient als Maßstab für die in den Fäzes enthaltene Menge an gärfähigen Kohlehydraten.

Pusch (86) hat bei gesunden Brustkindern keine Frühgärung finden können. Ihr Auftreten in Fäzes von Brustkindern faßt er als den Ausdruck einer gestörten Kohlehydratverdauung auf. Bei kranken und „irrationell" ernährten Kindern hat er sie fast stets nachweisen können.

Callomon (87), der die Pusch'schen Untersuchungen nachgeprüft hat, hat dieselben nicht bestätigt. Er sowohl wie später auch Langstein (60) konnten Frühgärung auch bei normalen Brustkindern auftreten sehen; im übrigen schwankte die Größe der Gärung bei der Ernährung mit löslichen Kohlehydraten und Mehlen bei demselben Kinde so, daß irgend welche klinisch-diagnostischen Schlüsse auf die Funktionstüchtigkeit des Darmes nicht gerechtfertigt erschienen.

In engem Zusammenhange mit der Gärung und Fäulnis stehen Oxydations- und Reduktionsvorgänge im Darme, über deren Bedeutung für den Stoffwechsel des Säuglings allerdings noch wenig bekannt ist.

Wir wissen, daß die goldgelbe Farbe der Säuglingsstühle von ihrem Gehalt an unverändertem Bilirubin herrührt. Bleiben die Stühle an der Luft liegen, so wird ihre Farbe grün: es bildet sich Biliverdin.

Diese oxydative Umsetzung des Bilirubins kann auch im Darmkanal vor sich gehen. Es kommt dann zum Auftreten von grünen Stühlen, welchen von den älteren Autoren eine große Bedeutung als Symptom der Dyspepsie zugesprochen wurde.

Während man früher annahm, daß die Bildung von Biliverdin durch Einwirkung saurer Produkte im Darme vor sich gehe, behauptet Pfeiffer (88), daß es durch Alkalieinwirkung auf Bilirubin entsteht. Wenigstens hat er im Reagensglase gelbe Frauenmilchstühle durch verdünnte Kali- oder Natronlauge und kohlensaure Alkalien in grüne verwandeln können, während Säuren gelbe Stühle unverändert ließen. Demzufolge nimmt er an, daß im Darme, wenn durch irgend welche Momente vorübergehend Alkaleszenz herrscht, der Darminhalt sich grün färbt, und daß die grüne

Farbe bestehen bleibt, selbst wenn in den tieferen Darmabschnitten die Reaktion wieder zu einer sauren wird. Ob die von Pfeiffer außerhalb des Körpers beobachteten Verhältnisse sich auf die Vorgänge im Darm übertragen lassen, ist bisher nicht bestätigt; übrigens sind seine Vorstellungen über das vorübergehende Zustandekommen der alkalischen Reaktion im Darm (Ueberschwemmung des oberen Darmabschnittes mit alkalischer, nicht durch die Magensalzsäure neutralisierter Milch!) recht problematisch.

Eine plausiblere Erklärung für das Zustandekommen der grünen Stühle verdanken wir Wernstedt (88b), der die Biliverdinbildung der Wirkung eines oxydierenden Fermentes zuschreibt. Ein solches hat er mit Sicherheit im Darmschleim resp. in den Leukozyten desselben nachweisen können. Nun enthält grün gefärbter Stuhl stets mehr oder weniger große Mengen Schleim. Wernstedt glaubt daher, daß die pathologische Schleimsekretion das Primäre sei und die Oxydation des Bilirubins erst durch sie bedingt werde.

Besser orientiert als über die oxydative Veränderung des Bilirubins sind wir über die reduktive Umwandlung des Gallenfarbstoffes. Wir haben in der von A. Schmidt (89) angegebenen Sublimatprobe des Stuhles ein einfaches und sicheres Mittel, um Bilirubin und Hydrobilirubin zu unterscheiden. Verrührt man Fäzes mit einer gesättigten $HgCl_2$-Lösung, so werden alle hydrobilirubinhaltigen Anteile rot, während Bilirubin sich zu grünem Biliverdin umsetzt. Diese Hydrobilirubinbildung erfolgt im Darme wohl sicher als Begleiterscheinung von Fäulnisprozessen. Im normalen Stuhle des erwachsenen Menschen ist niemals Bilirubin nachzuweisen, im normalen Brustmilchstuhle fast niemals Hydrobilirubin, weil hier keine Fäulnis besteht. Hingegen enthält, wie Schikora (90) zeigte, der Stuhl künstlich genährter, nicht magendarmkranker Kinder vorwiegend Hydrobilirubin.

Beim Auftreten zahlreicher diarrhoischer Stühle konnte Schikora die Hydrobilirubinreaktion verschwinden sehen, während er in stinkenden, in geringer Zahl entleerten Stühlen vorwiegend Urobilin konstatierte. Im ersteren Falle wird durch die schnelle Darmpassage die Fäulnis verhindert, im letzteren Falle begünstigt.

Auf eine noch weiter gehende Reduktion des Gallenfarbstoffes im Darm machte neuerdings Langstein (91) aufmerksam. Ausgehend von der Beobachtung, daß Säuglinge, die mit Kuhmilch überernährt werden und bei diesem Regime nicht gedeihen, zumeist weiße, als acholisch imponierende Stühle aufweisen, suchte Langstein festzustellen, ob es sich bei diesen Kindern tatsächlich um eine Störung der gallensekretorischen Leberfunktion oder um eine Veränderung des Gallenfarbstoffes handle. Er benutzte zu diesem Zweck das von P. Ehrlich angegebene Dimethylamidobenzaldehyd, ein Reagens, das, wie Neubauer (92) gezeigt hat, mit Urobilinogen reagiert (Rotfärbung beim Erhitzen in salzsaurer Lösung). Es zeigte sich nun, daß die weißen Stühle eine besonders intensive Ehrlich'sche Reaktion aufweisen. Da nun Urobilinogene höchst-

wahrscheinlich Reduktionsprodukte des Hydrobilirubins und farblose, in alkalischer Lösung haltbare Verbindungen sind, so war damit der Beweis geliefert, daß die weißen Stühle nicht acholisch sind, sondern daß es sich bei der Entstehung derselben um abnorme Reduktionen handelt, die das Bilirubin auf dem Wege des Urobilins in farbloses Urobilinogen verwandeln.

Ueber die gasförmigen Produkte der Gärung und Fäulnis liegen nur wenige Untersuchungen vor. Die Darmgase bei Säuglingen hat bisher nur Quest (93) analysiert[1]) Er fand dieselben in hohem Grade abhängig von der Ernährung, insofern, als bei Ansteigen der Kohlehydratmengen in der Nahrung auch die Wasserstoffwerte in den Darmgasen zunahmen, und dementsprechend die Stickstoffwerte absanken. Zuweilen ließ sich auch Sumpfgas nachweisen; die quantitative Bestimmung von Schwefelwasserstoff versagte infolge des großen Absorptionskoeffizienten dieses Gases. Die Frage der Entstehung der Tympanie (Froschbauch) beim Säugling wird durch die Art der Zusammensetzung der Magen- und Darmgase nicht gelöst. Quest nimmt deswegen als Ursache des Froschbauches neben der Intensität der Gasbildung eine Störung der Blutzirkulation in den Bauchorganen an, die eine genügende Gasresorption verhindert.

E. Giftbildung im Magendarmtraktus und entgiftende Funktion desselben.

Die Frage der Giftbildung im Darmtraktus, die für den Erwachsenen in letzter Zeit zu großer Bedeutung gelangt ist und sogar zur Aufstellung eines ganzen Erkrankungssystems, des der Autointoxikationen geführt hat, ist am Säugling nur wenig studiert worden.

Der erste, der sich mit der Giftbildung im Darme des Säuglings beschäftigte, war Czerny (95). Er stellte sich die Frage, ob die Säuglingsnahrung, d. i. die Frauen- oder Kuhmilch im Darmtraktus der Säuglinge das Ausgangsmaterial für die Entstehung von toxisch wirkenden Substanzen sein könne. Zur Entscheidung dieser Frage untersuchte er zunächst, ob aus der Frauen- oder Kuhmilch bei der Verdauung oder unter dem Einflusse der im Säuglingsdarm vorhandenen Bakterien Stoffe entstehen, welche im Tierexperiment als giftig erkannt werden können. Als diese Versuche einen negativen Erfolg hatten, suchte er weiter nach toxischen Substanzen in den Fäzes. Auch dabei gelang es ihm nicht solche aufzufinden, sodaß er nur der Säurebildung im Darme als ätiologisches Moment bei alimentärer Schädigung der Säuglinge Bedeutung zusprach.

Lesage (96), der Stühle von Kindern mit akuter Gastroenteritis durch Porzellanfilter filtrierte, fand dieselben für Meerschweinchen nicht giftig. Ebenso konnte Salge (97) weder aus den Stühlen von Kindern, die an akutem toxischen Enterokatarrh litten, noch aus den azidophilen

1) Ueber das Verhalten von Magengasen bei Säuglingen berichtet Leo (94).

Bazillen, denen er für die Aetiologie dieser Erkrankung eine gewisse Bedeutung zuerteilt, eine für Tiere toxische Substanz isolieren.

Hingegen fand Köppen (98) ein Gift für Kaninchen und Katzen, wenn er Käse mit Säulingskot infizierte und lange stehen ließ. Dieser Befund beweist für unsere Frage ebensowenig wie die vieldeutige Beobachtung Finkelstein's (99), der junge Ziegen, die ein einziges Mal in ihrer Milch 5 ccm flüssige Fäzes von marantischen Säuglingen vorgesetzt bekamen, schwer kachektisch werden und zugrunde gehen sah, während mit Fäzes gesunder Säuglinge gefütterte Tiere gesund blieben.

Der einzige Autor, der Gifte in den Säuglingsfäzes nachgewiesen hat, ist Spillmann (100), der die alkoholischen und wässerigen Stuhlextrakte von Kindern mit Gastroenteritiden häufig für Tiere toxisch fand, ja sogar in einem Falle durch Injektion von Fäzesextrakt eines rhachitischen Kindes bei einem Kaninchen rhachitische Knochenveränderungen erzeugen konnte![1])

Wir sehen somit, daß Gifte im Magendarmkanal von Säuglingen von den meisten Autoren bisher nicht gefunden worden sind, und daß die Versuche, die Magendarmerkrankungen als Autointoxikationen vom Darme aus zu erklären, bisher zu keinem Resultat geführt haben. Diese negativen Resultate waren, wie später auseinandergesetzt werden soll, für eine Reihe von Autoren Veranlassung, das schädliche Moment, die Ursache für Stoffwechselstörungen, in den intermediären Stoffwechsel zu verlegen.

Während der Nachweis einer Giftbildung im Darm bisher nicht gelungen ist, wissen wir, daß dem Magendarmtraktus und seinen Anhangsorganen entgiftende Fähigkeiten zukommen. Bei Säuglingen ist diese Funktion bisher für den Magensaft und das Pankreas nachgewiesen und zwar durch Untersuchungen, die sich mit der Entgiftung von Diphtherietoxin beschäftigen. In beiden Untersuchungsreihen wurde Diphtherietoxin gewählt, nicht weil dieses im Magendarmtraktus eine Rolle spielt, sondern lediglich als Indikator, da es exakt dosierbar und in seinen Wirkungen sehr gut studiert ist.

Schütz (102) untersuchte den Magensaft von Neugeborenen, gesunden und auch magendarmkranken Kindern auf sein Verhalten gegenüber dem Diphtherietoxin und fand, daß schon Neugeborene, aber auch kranke Kinder einen Magensaft sezernieren, der das Gift vernichtet. Jedoch war diese Funktion nicht konstant und in einzelnen Fällen ohne erkennbaren Grund nicht vorhanden.

v. Zaremba (103), der dieselben Versuche mit Pankreasextrakt anstellte, konnte die giftbindende Funktion der Bauchspeicheldrüse bei magendarmkranken Kindern feststellen. Er schloß daraus, daß sie auch bei gesunden vorhanden sein müsse.

---

1) Die Versuche von Durante (101), der die wässerigen und alkoholischen Stuhlextrakte von Kindern, welche an Gastroenteritis litten, für Meerschweinchen giftig fand, gehören nicht hierher, da die untersuchten Kinder durchweg am Ende des ersten oder im 2. Lebensjahre standen. Nur 1 Kind war erst 8 Monate alt, und dessen Stuhlextrakte erwiesen sich als ungiftig.

Die Bedeutung dieser Befunde muß um so höher angesetzt werden. weil neuerdings v. Behring (104) seine Tuberkulosebekämpfung gerade auf die Fähigkeit des neugeborenen Organismus, antitoxische Substanzen und Antikörper vom Magendarmtraktus unverändert zu resorbieren, aufbaut; er stützt sich dabei vorzüglich auf Versuche von Römer (105), dem es gelang, neugeborene Tiere (Pferde und Kaninchen) vom Intestinaltraktus aus mit antitoxischen Körpern anzureichern, was bekanntlich bei älteren Tieren unmöglich ist.

Auch Ganghofner und Lange (105a) vermochten beim menschlichen Säugling nachzuweisen, daß Eiereiweiß in den ersten Lebenstagen vom Darmtraktus aus in das Blut übergeht. Die Beweiskraft dieser Versuche wird aber von A. Uffenheimer (105b) bestritten. Der letztere Autor hat ferner für das Meerschweinchen gezeigt, daß Verfütterung von Bakterien, die das erwachsene Tier nicht schädigen, auch bei neugeborenen keine Infektion hervorruft. Auch Kasein, Eiereiweiß und hämolytisches Serum vermag in den meisten Fällen bei neugeborenen Meerschweinchen die Darmwand nicht unverändert zu passieren, hingegen wohl Diphtherie- und Tetanusantitoxin. Uffenheimer ist aber vorsichtig genug, diese Verhältnisse, die für eine Spezies von Tieren Giltigkeit haben, nicht zu verallgemeinern und auf den Menschen zu übertragen. Er selbst ist geneigt, beim Säugling einen Uebergang von Schutzstoffen vom Darm aus in das Blut während der ersten Lebenstage nicht anzunehmen. In demselben Sinne sprechen auch die Versuche Salge's (106), die einen Uebertritt von per os verabreichtem Diphtherieantitoxin und die Versuche von Hamburger und Speck (106a), die den Uebertritt von Eiweiß in das Blut nicht annehmen lassen, ferner auch die oben erwähnten Resultate von Schütz und v. Zaremba. So widerspricht der Idee Behring's, den Neugeborenen vom Darme aus gegen Tuberkulose zu immunisieren, eine Reihe wichtiger Befunde.

III. Resorption.

A. Eiweiß.

Die Frage, ob die in der Milch dem Säugling zugeführten Eiweißmengen völlig resorbiert werden oder zum Teil unverdaut mit den Fäzes abgehen, ist von alters her als diskussionsbedürftig angesehen worden, umsomehr, weil das Eiweiß seit Liebig's Forschungen lange Zeit hindurch als allein maßgebend für den Ablauf der Lebensvorgänge angesehen und die stickstofffreien Körper nur für Brennmaterial gehalten wurden. Dementsprechend mußte gerade für den wachsenden Organismus der Wert der Eiweißkörper besonders hoch eingeschätzt werden. Wenn späterhin auch die Bedeutung der Fette und Kohlehydrate für den Stoffwechsel mehr in den Vordergrund gerückt wurde, blieb doch die Frage der Resorption von Stickstoff von großem Interesse. Untersuchungen der Stickstoffbilanz waren leicht auszuführen. In der Größe der Stickstoffresorption sah man einen Indikator für die Funktionstüchtigkeit des

Darmes und vermutete, aus Schwankungen der Resorption beim Säugling Krankheitszustände erklären zu können.

Bevor es eine ausreichende Technik für die Anstellung von Stoffwechselversuchen gab, beschränkte man sich darauf, den Stickstoffgehalt des Trockenkotes und seine Schwankungen bei verschiedener Ernährung und in Krankheitszuständen zu bestimmen. Der erste, der einschlägige systematische Untersuchungen anstellte, war Tschernoff (107). Er fand bei Brustkindern einen N-Gehalt des Trockenkotes von 5,2 %, bei künstlich genährten Kindern von 6,0 %. Der Stickstoffgehalt der Stühle bei Durchfällen verminderte sich infolge der gleichzeitig prävalierenden Fettausscheidung durch den Stuhl. Lange (108) fand bei 14 Kindern mit normalen Stühlen 2,78 %, bei dyspeptischen Stühlen 1,98 % N; in einem anderen Falle aber, den Lange mit Berend zusammen untersuchte, betrug der Stickstoffgehalt der Fäzes, trotzdem Diarrhoe vorhanden war, sogar 7 %.

Diese Art der Untersuchung der Fäzes allein ergibt keinen Anhaltspunkt zur Beurteilung der Größe der Resorption. Insbesondere genügt sie nicht, um die von Biedert von jeher mit größtem Nachdruck verfochtene Meinung von der schweren Verdaulichkeit des Kuhmilchkaseins zu stützen.

In eindeutiger Weise konnte die Frage der Verdaulichkeit der Milcheiweißkörper nur durch die quantitative Feststellung der gesamten Einnahmen und Ausgaben beantwortet werden. Da erst in neuerer Zeit eine Stoffwechseltechnik ausgebildet worden ist, die es gestattet, Urin und Kot getrennt und verlustlos aufzufangen, verfügen wir bisher erst über eine relativ geringe Zahl von einwandsfreien Stoffwechselversuchen, die aber immerhin groß genug ist, um die Frage der Eiweißresorption beim gesunden und kranken Säugling annähernd zu klären. vor allem die Frage, ob die Resorption des Eiweißes beim kranken Säugling derart leidet, daß dadurch ein Gedeihen oder eine Reparation verhindert oder sogar ein Hungerzustand des Organismus herbeigeführt werden kann.

Bezüglich des gesunden Kindes verweisen wir auf die streng gesichtete Zusammenstellung der brauchbaren Versuche bei Czerny und Keller[1]). Hier wollen wir aus dieser nur einige Paradigmen anführen, die beweisen sollen, daß die Resorption des Eiweißes bei gesunden Kindern gleich gut ist, mögen dieselben natürlich oder künstlich genährt sein (s. die Tabelle auf S. 414).

Die Resorption des Stickstoffs bei gesunden Kindern beträgt 83 bis 95 %. Ein Unterschied zwischen künstlicher und natürlicher Ernährung existiert diesbezüglich nicht. Vielleicht ist sogar die Eiweißresorption der Kuhmilch trotz der höheren Stickstoffzufuhr noch besser als die der Frauenmilch.

1) Czerny und Keller (2), S. 257.

Autor	Alter	Frauenmilch:					
		Versuchsdauer	Körpergewicht	Zunahme	N-Gehalt		Resorbiert
					Nahrung	Kot	
		Tage	g	g	g	g	%
Michel, II. (109) . .	11 Tage	3	4400	+ 40	1,87	0,0903	95,3
Keller, VIII. (110). .	2 Mon.	5	4350	+ 28	1,875	0,2441	87
Rubner und Heubner (111)	2¼ „	9	5220	+ 3,3	0,996	0,174	83,12
Michel und Perret (112)	3 „	3	4725	+ 29	1,675	0,176	89,5
		Kuhmilch mit Milchzucker:					
Keller, XII. (110) . .	2¾ „	5	4900	— 6	2,226	0,1405	93,7
Rubner und Heubner (113)	7½ „	7	7570	+ 21,7	4,3956	0,281	93,5

Die Beurteilung der an magendarmkranken Kindern vorliegenden Stoffwechselversuche erfährt dadurch eine Erschwerung, daß die Stoffwechselstörungen der Säuglinge verschiedener Natur sind, und daß unter den einzelnen Autoren noch keine Uebereinstimmung über den Begriff der Ernährungsstörungen herrscht. Infolgedessen sind die Resultate der einschlägigen Versuche auch in weiten Grenzen schwankend und schwer miteinander vergleichbar.

Es liegen bisher an kranken Säuglingen ungefähr 40 Stoffwechselversuche vor [Lange und Berend, Bendix, Freund, Keller, Baginsky, Rubner und Heubner, Poppi (114—122)], die an Kindern mit verschiedensten Ernährungsstörungen und unter mannigfaltigen Versuchsbedingungen angestellt worden sind.

Hier können nicht alle diese Versuche besprochen werden. Nur diejenigen sollen in den Kreis der Erörterungen gezogen werden, denen eine klare Fragestellung zugrunde lag. Ueber die Stickstoffresorption magendarmkranker Kinder, die mit Frauenmilch ernährt wurden, liegen 5 Versuche vor (Keller, Freund).

Autor	Alter	Versuchsdauer	Körpergewicht	Zunahme	N-Gehalt		Resorbiert
					Nahrung	Kot	
		Tage	g	g	g	g	%
Keller, V. (110) . .	2¼ Mon.	5	3190	— 22	1,132	0,1707	84,9
Keller, VI. (110) . .	2½ „	5	3300	+ 28	1,6	0,304	81
Keller, XI. (110) . .	4 „	5	3630	+ 14	1,5259	0,4328	71,7
Freund, I. (116) . .	4½ „	4	4500	+ 7,5	1,205	0,175	85,5
Keller, II. (110) . .	5 „	5	4190	+ 22	1,5116	0,2898	80,9

In den Keller'schen Fällen handelt es sich um Kinder, die bei künstlicher Ernährung erkrankten und dann mit Ammenmilch ernährt wurden; der Fall Freund's war stets an der Brust. Die Resorption

von Stickstoff war im ganzen gut, nur in Fall XI von Keller war die Resorption schlechter, ohne daß in dem klinischen Verhalten des Kindes eine Erklärung dafür gefunden werden könnte.

Die bei künstlicher Ernährung vorgenommenen Stoffwechselversuche betreffen zumeist chronisch kranke Kinder, die zur Versuchszeit von akuten Störungen frei, aber durch mangelnde Körpergewichtszunahme und mehr oder weniger ausgesprochene Symptome der Atrophie als krank gekennzeichnet waren.

Autor	Alter	Versuchsdauer	Ernährung	Körpergewicht	Zunahme	N-Gehalt		Resorbiert
						Nahrung	Kot	
		Tage		g	g	g	g	%
Keller, II. (118)	8 Mon.	5	1/2 Kuhmilch	4020	+ 1	1,4975	0,0616	95,9
Keller, IIIa. (119)	9 „	5	1/3 Kuhmilch	3960	— 48	1,2454	0,0846	93,2
Keller, IX. (110)	10 „	5	Vollmilch	4380	+ 48	4,7754	0,2957	93,7
Rubner und Heubner (113)	3 1/2 „	4	Verd. Kuhmilch + Milchzucker.	2935	— 1	2,108	0,386	82
Lange und Berend, II. (114)	6 „	5	2/3 Milch + Milchzucker.	6005	— 31	4,5721	0,9428	79,4
Keller, IIIb. (119)	9 1/4 „	4	1/3 Milch + Maltose.	3780	— 17,5	0,896	0,0687	92,3
Freund IIIc (116)	8 „	5	1/3 bzw. 1/2 Milch mit Kufeke.	5236	+ 17	3,121	0,152	95,1
Keller, I. (120)	8 „	6	Malzsuppe.	5370	— 40	2,3443	0,5172	81,6

In den meisten Fällen war die N-Resorption trotz der Ernährungsstörung gut, bei einzelnen sogar besser als bei gesunden Brustkindern.

Jedoch sind die Resorptionsverhältnisse für Stickstoff nicht in allen Fällen gleich günstig. Es liegen auch, wie folgende Tabelle zeigt, Untersuchungen vor, die bezüglich der N-Resorption schlechte Resultate aufweisen (s. d. Tabelle auf S. 416).

Die in der Tabelle angeführten Resultate bedürfen einiger Erläuterungen.

Die Fälle von Bendix, Lange u. Berend und Freund hatten alle während der Versuchszeit mehr oder weniger starken Durchfall, und es ist nicht verwunderlich, daß bei der erhöhten Peristaltik die Resorption weniger gut vor sich gehen konnte. Die Fälle von Baginsky entziehen sich, ebenso wie ein von Poppi (122) mitgeteilter Fall, bei dem 18,27 bis 43,81 % des Nahrungsstickstoffs mit den Fäzes verloren gingen, der Deutung, da sie zu kursorisch mitgeteilt sind[1]). Die niedrige Stickstoff-

1) Uebrigens erwähnt auch Heubner (123) 2 Fälle kurz, in denen bei Atrophie in 3tägigen Versuchen 43,7 resp. 54,4 % N mit dem Stuhl verloren gingen.

Autor	Alter	Versuchsdauer Tage	Ernährung	Körpergewicht g	Zunahme g	N-Gehalt Nahrung g	Kot g	Resorbiert %
Bendix (115) .	4 Mon.	5	1/2 Milch + Milchzucker.	3830	0	3,424	0,96	72
Lange und Berend, III. (114)	6 „	3	2/3 Milch + Milchzucker.	4770	— 23	3,8491	1,4733	61,9
Baginsky, I. (121)	?	4	Milch + Mehl.	?	— 25	1,476	0,783	47,3
Baginsky, II. (121)	?	5	—	—	— 32	—	—	63
Rubner und Heubner (113)	$3^1/_2$ Mon.	3	Nur Mehl.	2990	— 23	1,021	0,448	56,2
Freund, III. (117)	2 „	4	Malzsuppe.	3220	— 40	1,78	0,816	54,2

resorption in dem Versuche von Rubner und Heubner erklärt sich einmal dadurch, daß das Versuchskind keine Milch, sondern nur Mehl erhalten hat, dessen Resorptionsverhältnisse zweifellos ungünstiger sind als die der Milch. Und da es dieses in relativ geringer Menge aufgenommen hat, mußten bei der kleinen Stickstoffzufuhr die den Darmsekreten entstammenden N-Mengen relativ stark ins Gewicht fallen.

Wir haben oben erwähnt, daß Durchfälle die Stickstoffresorption ungünstig beeinflussen. So sehen wir fast durchweg bei den Kindern, bei denen zahlreiche und diarrhoische Stühle verzeichnet sind, erhöhte Stickstoffverluste durch die Stühle. Inwieweit dieselben aber durch die beschleunigte Peristaltik und inwieweit durch eine Mehrproduktion und Mehrausfuhr von N-haltigen Darmsekreten bedingt sind, entzieht sich unserer Beurteilung.

In ähnlicher Weise wie bei Durchfällen wird die Stickstoffresorption auch durch die Kohlehydratzufuhr herabgesetzt. Wenigstens sehen wir fast in allen Fällen, in denen Kohlehydrate (Milchzucker, Maltose, Rohrzucker, Mehl) zur Milch hinzugefügt waren, die N-Verluste durch den Kot ansteigen. Die Ursachen für den ungünstigen Einfluß der Kohlehydrate auf die N-Resorption, den übrigens Keller, Heubner und Bendix betonen, während ihn Moro und Schloßmann (7) ohne experimentelle Begründung leugnen, sind die durch Gärungsprodukte gesteigerte Peristaltik, die vermehrte Darmsekretion und schlechtere Ausnutzung des Mehlstickstoffs.

Auch das Fett scheint die Stickstoffresorption ungünstig zu beeinflussen. Zwar liegen einschlägige Versuche bisher nicht vor, jedoch geht aus den noch späterhin zu besprechenden Urinuntersuchungen mit Wahrscheinlichkeit hervor, daß erhöhte Fettzufuhr die N-Resorption herabsetzt, was zur Folge hat, daß die Stickstoffwerte im Urin unter dem Einfluß erhöhter Fettzufuhr absinken (Czerny und Keller, Steinitz).

Resümieren wir noch einmal kurz die Schlüsse, die sich aus dem vorliegenden Zahlenmaterial über die Stickstoffresorption bei kranken Kindern ziehen lassen, so zeigt sich, daß sie bei Ernährungsstörungen wenig oder gar nicht leidet. Sie kann bei ausschließlicher Milchernährung sogar vorzüglich sein und hält sich auch bei Kohlehydratzufütterung in Grenzen, die eine ausreichende Zufuhr von Stickstoff in den intermediären Stoffwechsel gewährleisten. Bei Durchfällen sinkt sie zuweilen erheblich, bleibt aber immer noch so groß, daß genügende Mengen Stickstoff in den Kreislauf übergehen.

Daß Störungen der Stickstoffresorption bei schwerkranken Kindern vorkommen, soll nicht geleugnet werden. Insbesondere scheint der Darm des atrophischen Kindes unter gewissen Umständen in seiner resorptiven Tätigkeit erheblich zu leiden (Baginsky, Poppi, Heubner). Jedoch resorbiert meist auch der Darm des atrophischen Kindes gut (Bendix, Freund). Vor allem aber ist es sicher nicht angängig, die Störung der resorptiven Darmtätigkeit als primäre Ursache der chronischen Ernährungsstörung und Atrophie zu betrachten, wie dies Baginsky tut. Denn auch bei bester Resorption kann eine Atrophie zustande kommen, und andererseits sehen wir häufig bei Kindern, deren resorptive Tätigkeit schlechter ist als normal, z. B. bei Malzsuppenernährung, bestes Gedeihen und Reparation von Atrophie eintreten.

B. Fett.

Der Gehalt des normalen Säuglingsstuhles an Fett ist ziemlich wechselnd. Er beträgt nach den Angaben der meisten Autoren (Wegscheider, Biedert, Uffelmann, Kramstyk, Tschernoff u. A.) 9—35 % der Trockensubstanz. In Fällen, die von Demme (124) zuerst beschrieben, von Biedert (125) Fettdiarrhoe genannt worden sind, steigt der Fettgehalt der Stühle bis 67 % (exklusive Fettsäuren der Seifen) an. In diesen Fällen, die sowohl natürlich wie künstlich ernährte Kinder betreffen, kommt es zur Ausscheidung von grauglänzenden, seifig aussehenden Entleerungen, in denen auch der mikroskopische Nachweis von Fetttropfen in großer Menge leicht gelingt. Wie weit aber bei ihnen die Störung der Fettresorption geht, d. h. wieviel des eingeführten Fettes in den Fäzes zur Ausscheidung gelangt, ist bisher noch nicht untersucht.

Trotzdem normalerweise der Fettgehalt des Stuhles, der nach Untersuchungen Keller's (110) am Hungerkot des Säuglings fast vollständig aus der Nahrung stammt, ziemlich groß ist, ist die Fettresorption außerordentlich günstig. Sie beträgt nach Michel, Keller, Rubner und Heubner, Bendix, Szontagh (126) u. A. 90—98 % der eingeführten Fettmenge.

Viel spärlicher sind unsere Kenntnisse über die Fettresorption bei magendarmkranken und atrophischen Kindern. Hier liegen eigentlich nur die Werte von Bendix, Rubner u. Heubner und Lange u. Berend vor.

	Fettresorption
Bendix (115)	59,09 %
Lange und Berend, I. (114) .	75,2 %
„ „ „ II. (114) .	86,5 %
Rubner und Heubner, a) (113)	84,46 %
„ „ „ b) (113)	56,9 %

Berücksichtigt man, daß die Zahlen von Berend u. Lange und Rubner u. Heubner für die Resorption des Fettes zu hoch sind, da im Kot nur das Fett, nicht aber die Fettseifen bestimmt wurden, so zeigt diese kleine Tabelle, daß es sich bei magendarmkranken Kindern um eine Störung der Fettresorption handelt, die jedenfalls von größerer Bedeutung für die Pathologie des Säuglingsstoffwechsels ist als eventuelle Schädigungen der Stickstoffaufsaugung. Denn letztere sind, wenn überhaupt vorhanden, nur sekundärer Natur und wohl nie so bedeutend, daß der Organismus Mangel an stickstoffhaltigem Material erleidet — finden wir doch sogar bei selbst relativ mangelhafter N-Resorption noch Retentionen von Stickstoff —; hingegen bringen Störungen der Fettverdauung, wie bei Besprechung der Alkaliresorption gezeigt werden soll, primäre Schädigungen für den Organismus dadurch zustande, daß das Fett einen Einfluß auf den Ablauf des Mineralstoffwechsels, speziell auf die Ausscheidung von fixen Alkalien in den Darm ausübt.

C. Kohlehydrate.

Im normalen Stuhle des gesunden Kindes finden sich entweder gar keine oder nur sehr geringe Zuckermengen (Wegscheider, Uffelmann, Blauberg). Es wäre jedoch falsch, aus dieser Tatsache den Schluß abzuleiten, daß der Zucker vollständig oder wenigstens nahezu quantitativ resorbiert wird. Ein gewisser, nach unseren heutigen Kenntnissen nicht abschätzbarer Prozentsatz desselben wird von den Gärungserregern des Darmes zersetzt und entgeht so der Resorption. Seine Spaltungsprodukte dienen zur Herstellung der sauren Reaktion des Darminhaltes, die ihrerseits eine normale Darmbakterienflora und -Peristaltik gewährleistet.

Wissen wir schon nicht, inwieweit der Milchzucker, das einzige in der natürlichen Säuglingsnahrung vorhandene Kohlehydrat, resorbiert wird, so sind unsere Kenntnisse noch geringer bezüglich der Resorption von anderen Zuckerarten und vor allen Dingen von Mehlen, die vor ihrer Resorption erst in Zucker verwandelt werden müssen.

Der erste Versuch, das Schicksal der Kohlehydrate im Darm zu verfolgen, rührt von Heubner und Carstens (127, 128) her. Von der klinischen Erfahrung ausgehend, daß die vorübergehende Ernährung von magendarmkranken Säuglingen mit Mehlsuppen von einem häufig günstigen therapeutischen Effekt begleitet ist, suchten die beiden Autoren zu ergründen, wieviel von dem eingeführten Mehl resorbiert wird. Da sie alles, was vom eingeführten Mehl in den Fäzes nicht wiederzufinden war, als resorbiert betrachteten, fanden sie selbst bei den schwerstkranken ja sogar moribunden Säuglingen Resorptionszahlen von 90—100 %. Diese auffallenden Befunde wurden denn auch von Biedert[1]), vor allem aber

1) Biedert (71), S. 205.

von Schloßmann (14) angegriffen, der durch experimentelle Untersuchungen im Reagensglase den Beweis erbrachte, daß Mehllösungen durch Kotpartikelchen oder Reinkulturen von Bac. coli und lact. aerogenes zum Teil vergoren werden, daß man also nicht berechtigt sei, im Darm verschwindendes Mehl als resorbiert zu betrachten. Dagegen hob Heubner (129) in einer Erwiderung hervor, daß Schloßmann Versuchsbedingungen gewählt habe, die den wirklichen Verhältnissen im Darme nicht entsprächen, und daß der Anteil der Darmbakterien an der Zersetzung der Ingesta äußerst gering sei. Es muß aber betont werden, daß die Rolle der Gärungserreger, die Heubner und Carstens nicht in Rechnung gezogen haben, sicher nicht unterschätzt werden darf, wie auch die folgenden Untersuchungen von Hedenius (61) beweisen. Auch dieser Autor beschäftigt sich mit dem Schicksal der Mehle im Magendarmkanal kranker Säuglinge. Er ernährte dieselben mit Milch, der er Weizenmehl, Mondamin, Haferschleim und Zwiebackabkochungen zusetzte, ferner mit Keller'scher Malzsuppe und bestimmte die Menge der eingeführten Kohlehydrate, die der Fäzes und außerdem die Azidität der Stühle. Er konstatierte, daß bei Ernährung mit einfachen Mehlen immer weniger Kohlehydrate im Stuhle wiedergefunden werden konnten als bei Verfütterung komplizierterer Mischungen (Malzsuppe, Zwiebackabkochungen), und daß bei Ernährung mit ersteren auch der Säuregehalt der Fäzes geringer war. Mehr als 8 % des eingeführten Kohlehydrates fand Hedenius in keinem Falle, und nur der geringere oder größere Säuregehalt der Fäzes war ein Indikator für eine mehr oder minder gute Ausnutzung der Kohlehydrate.

Im Anschluß an die Frage der Resorption von Zucker aus dem Darm des Säuglings wollen wir kurz die Frage berühren, in welcher Form derselbe in den Kreislauf übertritt. Wir wissen, daß von der Darmwand ein Ferment abgesondert wird, das den Milchzucker vor seiner Resorption in Dextrose und Galaktose verwandelt, die Laktase. Dieses Ferment wurde von Pautz und Vogel (129a) und von Orbán (130) im Darme von Neugeborenen, von letzterem auch in den Fäzes gesunder Säuglinge nachgewiesen. Orbán konnte das Verschwinden von Laktase bei schwermagendarmkranken Kindern beobachten. Da wir nun aus zahlreichen Beobachtungen [z. B. von F. Voit (130a)] wissen, daß mit Umgehung des Darmes in den Kreislauf gebrachter Milchzucker quantitativ im Urin ausgeschieden wird, so wäre es verständlich, wenn bei Fehlen von milchzuckerspaltendem Enzym unverändert resorbierter Milchzucker Veranlassung zum Auftreten einer Laktosurie geben würde. Diese Anschauung würde sogar eine Stütze in Untersuchungen von Grosz (131) finden, der bei gesunden Säuglingen nie, bei magendarmkranken Kindern aber, in deren Darm vermutlich die Laktase fehlt, häufig Milchzucker im Urin nachweisen konnte. So einfach liegen nun aber die Verhältnisse nicht. Langstein und Steinitz (131a), die die Versuche von Orbán und Grosz nachprüften, konnten Laktase stets in den Stühlen von Säuglingen nachweisen, selbst dann, wenn es zur Ausschei-

dung von Zucker im Urin kam. Ueberdies war dieser Zucker, wie der Ausfall der Gärungsprobe, der Schleimsäurenachweis und die Untersuchung der isolierten Osazone zeigten, nicht in allen Fällen Laktose, sondern zuweilen auch Galaktose. Um die Laktosurie bei Vorhandensein von Laktase im Darm zu erklären, nehmen Langstein und Steinitz an, daß zwischen der stets im Darm vorhandenen Laktasewirkung und der Menge der zur Resorption gelangenden Laktose bei magendarmkranken Säuglingen ein Mißverhältnis besteht, oder daß Milchzucker, bevor er quantitativ aufgespalten ist, durch die funktionell oder anatomisch geschädigte Darmwand hindurchtritt, in den intermediären Stoffwechsel gelangt und im Urin ausgeschieden wird. Bei sehr schweren Fällen wird aber außerdem noch das eine Spaltungsprodukt des Milchzuckers, Galaktose, im Urin ausgeschieden, die nach Untersuchungen von Hofmeister (131b) und Luzzatto (131c) besonders schwer verbrennbar zu sein scheint.

D. Mineralbestandteile.

Die Untersuchung der Resorption von Mineralbestandteilen hat für die Stoffwechsellehre nicht dieselbe Bedeutung wie die der verbrennbaren Nahrungsmittel, und zwar deswegen, weil der Darm für einen Teil der anorganischen Bestandteile, wie z. B. Kalk, Magnesia und zum Teil auch Alkalien, nicht nur den Ort der Resorption, sondern auch den der Exkretion darstellt, und uns somit die Analyse der Fäzes keinen Aufschluß darüber gibt, ob die in ihnen vorhandenen Salze direkt der Nahrung entstammen oder bereits am intermediären Stoffwechsel teilgenommen haben. Wir können es daher unterlassen, die Resultate der wenigen vorliegenden Mineralstoffwechseluntersuchungen am normalen (Michel, Michel u. Perret, Rubner u. Heubner, Blauberg) und kranken Kinde (Rubner und Heubner) mitzuteilen; ebensowenig brauchen die mit großem Fleiße, aber ohne zweckmäßige Fragestellung ausgeführten Untersuchungen Blauberg's (132, 133) über die Resorption der einzelnen Aschebestandteile berührt zu werden, zumal aus ihnen, wie Blauberg selbst zugibt, keinerlei Schlüsse gezogen werden können. Hier mögen nur diejenigen Untersuchungen über die Resorption von Mineralbestandteilen Platz finden, die nicht an beliebig ausgewählten Kindern, sondern zwecks Beantwortung spezieller Fragen unter besonderen Versuchsbedingungen angestellt sind. Dieselben betreffen fast durchweg magendarmkranke Kinder.

1. Kalk.

Die Frage der Kalkresorption im Darme des Säuglings wird durch ihre Verquickung mit der Aetiologie der Rhachitis interessant. Besonders seitdem Söldner (134) gefunden hat, daß beim Kochen der Gehalt der Milch an löslichen Kalkverbindungen ab-, an unlöslichen zunimmt, und daß letztere sowohl für die Labgerinnung bedeutungslos als auch der Resorption unzugänglicher sind, hat man die Milchsterilisierung im

Verdacht gehabt, einer mangelhaften Kalkresorption und damit dem Entstehen von Rhachitis Vorschub zu leisten. Ohne hier auf die Berechtigung derartiger Anschauungen einzugehen, wollen wir nur diejenigen Untersuchungen anführen, die sich mit dem Unterschiede der Resorptionsverhältnisse bei Ernährung mit roher und ungekochter Milch beschäftigen. Da nach den Untersuchungen Fritz Voit's (135), deren Resultate allseitige Bestätigung gefunden haben, gerade für den Kalk der Darm der Ort nicht nur für die Resorption, sondern auch für die Ausscheidung ist, vermögen die Resorptionszahlen wenig über den Kreislauf des Kalkes auszusagen. Wir bringen daher schon an dieser Stelle gleichfalls die Retentionszahlen, die meistens wegen des fehlenden oder geringen Kalkgehaltes des Urins entweder völlig oder nahezu mit den Zahlen der Resorption identisch sind.

Mit dem Kalkstoffwechsel bei Ernährung mit roher und gekochter Milch beschäftigen sich Arndt (136) und Cronheim u. Müller (137). Von ersterem kann hier nur ein Versuch (III) berücksichtigt werden, da nur in diesem in beiden Parallelreihen völlig gleiche Versuchsbedingungen vorliegen.

Autor		Alter	Versuchsdauer Tage	Ernährung	CaO Nahrung g	CaO Kot g	CaO Resorption %	CaO Retention %
Arndt	a)	5 1/2 Mon.	4	Malzsuppe (gekochte Ziegenmilch).	0,6115	0,1852	69,7	66,73
	b)		4	Malzsuppe (rohe Ziegenmilch).	0,746	0,3681	50,7	48,15
Cronheim und Müller	a)	6 Mon.	4	3/4 Milch + Milchzucker (gekocht).	1,275	1,191	6,59	5,74
	b)		4	Dasselbe roh.	1,273	1,094	14,12	13,33
Cronheim und Müller	a)	4 Mon.	4	Dasselbe gekocht.	1,352	0,918	32,12	30,87
	b)		4	Dasselbe roh.	1,351	0,923	31,65	30,45

Wie die Tabelle zeigt, bestehen zwischen Resorption und Retention von Kalk (und ebenso von Magnesia) bei Ernährung mit roher und sterilisierter Milch keine gesetzmäßigen Unterschiede. Es ist deshalb für uns unbegreiflich, wenn Cronheim und Müller auf Grund dieser Untersuchungen von der Verwendung sterilisierter Milch abraten, da durch das Kochen die Kalkausnutzung ungünstig beeinflußt würde. Man könnte aus diesen Zahlen ebenso gut den entgegengesetzten Schluß ableiten.

2. Alkalien.

Während über die Resorption von Alkalien beim gesunden natürlich und künstlich ernährten Kinde die Untersuchungen Blauberg's (132, 133) vorliegen, beruht unsere Kenntnis über die Rolle, die die Alkalien im Darme des magendarmkranken Säuglings spielen, lediglich auf einer Untersuchungsreihe von Steinitz (138). Dieselbe beschäftigt sich mit dem Einfluß, den das Milchfett auf die Größe der Alkaliausscheidung durch den Darm ausübt.

Nachdem von Keller (139) eine erhöhte Ammoniakausscheidung im Harne magendarmkranker Säuglinge festgestellt worden war, welche von alimentären Einflüssen abhängig ist und zwar so, daß sie Hand in Hand mit einer Steigerung der Fettzufuhr geht, nachdem ferner durch Keller's Untersuchungen (53) eine Insuffizienz des Organismus (resp. der Leber) ausgeschlossen war bezüglich der Fähigkeit, Ammoniaksalze und andere stickstoffhaltige Verdauungsprodukte des Eiweißes in Harnstoff umzuwandeln, sah man sich veranlaßt, die gesteigerte renale Ammoniakausscheidung als den Ausdruck einer Azidose, das Ammoniak als Säureindikator aufzufassen. Von dieser Azidose soll noch später die Rede sein. Hier beschränken wir uns lediglich auf die Besprechung der Vorgänge im Darme, welche an ihrem Zustandekommen mitwirken.

Wie wir später sehen werden, ist die Höhe der Ammoniakausscheidung, die der Indikator für die Azidose ist, in gewisser Weise abhängig von dem Alkalibestande des Organismus, insofern nämlich, als bei beschränkter Zufuhr derselben jedes Moment, das dem allgemeinen Kreislauf Alkalien in irgend welcher Form entzieht, eine Vermehrung der Ammoniakausscheidung bedingt. Nun haben wir es bei Ernährung mit Milch mit einer geringen Alkalizufuhr zu tun. Wir sehen daher, daß jede durch irgend eine Veranlassung hervorgerufene vermehrte Alkaliausscheidung durch den Darm eine Verarmung des Organismus an Alkali und konsekutiv eine Vermehrung des Urinammoniaks veranlaßt.

Steinitz konnte nun zeigen, daß die vermehrte Ammoniakausscheidung bei Ernährung mit fettreicher Milch eine Folge der Alkalientziehung durch den Darm ist. Seinen Untersuchungen entnehmen wir folgende Zahlen:

		Dauer der Vers.	Ernährung	Fettgehalt d. Nahrung	Alkaligehalt			Kalkgehalt d. Kotes	$N : N(NH_3)$ im Urin
					Zufuhr g	Kot g	Resorbiert %		%
I. Versuch	a)	3	$^2/_3$ Milch	1	1,359	0,337	75,2	0,466	3,8
	b)	3	$^2/_3$ Sahne	4,8	1,293	0,707	42,5	0,413	7,7
II. Versuch	a)	4	$^1/_2$ Milch	1.45	1,133	0,2655	76,6	0,355	4,9
	b)	3	$^1/_2$ Sahne	5,28	1,008	0,8013	20,5	0,412	14,5
III. Versuch	a)	3	$^1/_2$ Milch	1,2	1,107	0,582	47,5	0,387	8,2
	b)	$2^1/_2$	$^1/_2$ Sahne	5,1	0,916	1,63	—	0,216	14,3

Steigerung der Fettzufuhr erhöhte also die Ausfuhr der fixen Alkalien durch den Darm (die vermehrte Ausfuhr betraf vorzüglich das Natrium).

In welcher Form das Fett dem Säuglingsorganismus durch den Darm Alkali entzieht, ist bisher nicht festgestellt. Es ist möglich, daß die Alkaliausfuhr in Form von Kali- oder Natronseifen erfolgt.

Keller (140), der den Einfluß des Fettes auf die Verteilung der Seifen im Stuhle magendarmkranker Säuglinge zum Gegenstand experimenteller Untersuchungen machte, konnte diese Frage allerdings wegen der von ihm getroffenen Versuchsanordnung nicht lösen. Dagegen machen Beobachtungen von Freund (140a) es wahrscheinlich, daß unter dem Einfluß von Fett eine Vermehrung der Seifen, zum mindesten der Kalkseifen, im Stuhle statthat. Die Gesamtausscheidung von Kalk wurde allerdings weder in den Versuchen von Freund noch in denen von Steinitz durch Fettzufuhr gesteigert, jedoch änderten sich die Verhältnisse insofern, als ein Teil des Kalkes anstatt wie bei fettarmer Ernährung, als Kalkphosphat ausgeschieden zu werden, zur Seifenbildung verwendet wurde, und daß die unlöslichen Seifen im Stuhl vermehrt waren.

3. Chlor.

Unsere Kenntnisse über die Resorption des Chlors im Säuglingsdarm beschränken sich auf die Untersuchungen Freund's (116). Derselbe fand, daß die Chlorresorption um so schlechter ist, je wasserreicher der Stuhl ist. Er erklärt diese Tatsache damit, daß beim Durchfall nicht Wasser, sondern eine natriumreiche Salzlösung in den Darm transsudiert. Auch bei Ernährung mit fettreicher Milch ist nach demselben Autor der Chlorgehalt der Fäzes vermehrt.

4. Phosphor.

Wir besprechen die Frage der Phosphorresorption im Anschluß an die Resorption der anorganischen Bestandteile, obgleich ein beträchtlicher Teil des Nahrungsphosphors in organischer Form zugeführt wird und sogar auch in den Fäzes zur Ausscheidung gelangt. Diesem Anteil an der Phosphorausscheidung im Stuhle wurde sogar von Knöpfelmacher (141) eine besondere Bedeutung zuerteilt. Dieser Autor ging von der Vermutung aus, aus der Größe der organischen Phosphormenge in den Fäzes Aufschluß zu erhalten über die Größe der Verdauungsrückstände des Kaseins. Da er das Verhältnis $\frac{N}{\text{organ. P}}$ im Frauenmilchstuhl und Mekonium viel größer fand als im Kuhmilchstuhl, so glaubte er bewiesen zu haben, daß das Frauenmilchkasein vollständig verdaut würde, während das Kuhmilchkasein einen phosphorreichen Rückstand hinterließe. Neuere Untersuchungen von Müller (142) und Knöpfelmacher selbst (143) erwiesen diese Anschauung, die einer unsicheren Versuchstechnik ihr Entstehen verdankte, als irrig nach. Es scheint vielmehr das Verhältnis von N : organ. Phosphor bei natürlicher und künstlicher Ernährung gleich groß zu sein, wenigstens bei gesunden Kindern. Bei Kranken liegen derartige Untersuchungen noch nicht vor.

Die Gesamtphosphorresorption schwankt sowohl bei gesunden [Michel, Michel u. Perret, Keller, Blauberg, Schloßmann (143a)] wie bei kranken Kindern (Keller, Freund, Blauberg, Schloßmann) in weiten Grenzen. Im allgemeinen ist sie besser bei gesunden als bei kranken Kindern, bei denen sie in einzelnen Fällen (Blauberg) außerordentlich niedrig ist. Ob es sich dabei tatsächlich um eine schlechte Resorption des organischen Nahrungsphosphors handelt oder nur um eine vermehrte Abscheidung von Phosphaten in den Darm oder eine verminderte Aufnahme von anorganischem Phosphor, ist ebenso unbekannt wie die Bedingungen, von denen die Phosphorresorption überhaupt abhängig ist. Eine große Rolle spielt jedenfalls der von den Sekreten des Darmes gelieferte Anteil des Phosphors, der zweifellos unter pathologischen Verhältnissen eine bisher nicht abschätzbare Steigerung erfahren kann.

Jedenfalls ist der Phosphorrückstand im Kot größer als der Stickstoffrest; infolgedessen ist das Verhältnis N : P im Kot stets kleiner als in der Nahrung, sowohl bei natürlicher wie bei künstlicher Ernährung, bei gesunden und kranken Kindern.

Autor	Ernährung	$N : P_2O_5$	
		Nahrung	Kot
Michel, I.	Frauenmilch	5,1 : 1	3,8 : 1
Keller, IV.	"	5,9 : 1	4,2 : 1
Michel u. Perret . .	"	6,3 : 1	2,4 : 1
Keller, IX.	Vollmilch	2,4 : 1	0,33 : 1
Blauberg	Verd. Milch + Milchzucker	2,9 : 1	1 : 1
Freund, III.	Malzsuppe	2,75 : 1	1,6 : 1

Nach den Untersuchungen von Knöpfelmacher und Müller können wir annehmen, daß dieses Plus an Phosphor im Stuhl nicht von organischen, sondern anorganischen Phosphorverbindungen herrührt.

IV. Schicksal der Nahrung jenseits des Darmtraktus.

Wenn wir das Schicksal der Nahrung, die durch Resorption in den allgemeinen Kreislauf übergegangen ist, auf ihrem Wege durch den Organismus weiter verfolgen, begegnen wir einem prinzipiellen Unterschiede zwischen dem gesunden Erwachsenen und dem Kinde. Während der erstere, wenn er sich im Stoffwechselgleichgewicht befindet, das zugeführte Ernährungsmaterial nur dazu braucht, um abgenutzte und zugrunde gegangene Zellen zu ersetzen, Sekrete zu bereiten und Wärme zu produzieren, setzt der jugendliche Organismus dauernd neue Zellen an, er wächst. Und zwar kommt nicht nur dem gesunden, in normalem Wachstum befindlichen Kinde die Fähigkeit zu, das zugeführte Material zu assimilieren und zum Aufbau von Gewebe zu verwerten, sondern auch der magendarmkranke, selbst der atrophische

Säugling, vermag in gewissen Grenzen zu wachsen, selbst wenn er dauernd auf seinem Gewichte stehen bleibt oder sogar abnimmt.

Für eine Besprechung der Vorgänge im intermediären Stoffwechsel des Kindes ergibt sich daher die Notwendigkeit einer Teilung in zwei Abschnitte, von deren der eine sich mit dem Körperansatz und Wachstum, der andere mit dem Abbau, den regressiven Veränderungen, der Nahrung beschäftigen soll.

A. Retention.

1. Eiweiß.

Bezüglich dessen, was wir über Eiweißansatz beim gesunden Säugling wissen, verweisen wir auf die Zusammenstellung der Daten bei Czerny und Keller[1]). Referieren wir kurz die daselbst mitgeteilten Ergebnisse, so ergibt sich, daß in allen Fällen eine erhebliche Stickstoffretention stattfindet, wie a priori zu erwarten ist. Dieselbe beträgt beim jungen Brustkinde selbst mehr als 75 % des aufgenommenen, in einem Falle (Michel, II) sogar fast 90 % des resorbierten Stickstoffes. Bei künstlich genährten Kindern ist die Retention, in Prozenten des eingeführten Stickstoffs ausgedrückt, nicht so hoch; das rührt jedoch, zum Teil wenigstens, davon her, daß hier der N-Gehalt der Nahrung viel größer ist als beim Brustkinde. Die absoluten Retentionszahlen bei dem mit Kuhmilch ernährten Kinde erreichen die Größe der beim Brustkinde gefundenen Werte.

Es muß hier auch bemerkt werden, daß die von den meisten Autoren eruierten Zahlen der Stickstoffbilanz keinen Anspruch auf absolute Genauigkeit machen können. Denn bis auf Rubner und Heubner (111, 113), die den Stickstoffverlust durch den Schweiß in ihren Versuchen bestimmt haben, hat keiner der Autoren (und dasselbe gilt für die später zu besprechenden Versuche an kranken Kindern) die Stickstoffausscheidung durch Schweiß, Haare, Epidermis und Speichel berücksichtigt.

Wenden wir uns zu den Resultaten, die wir aus den an kranken Kindern angestellten Stoffwechselversuchen besitzen, so zeigt sich, daß auch in diesen zumeist Stickstoffretention zu verzeichnen ist. Wir kennen nur wenige Untersuchungen, in denen die Stickstoffbilanz negativ ist (die Tabelle hierzu s. S. 426).

Diese Zahlen bedürfen keines weiteren Kommentares, denn es ist a priori leicht verständlich, daß bei Körpergewichtsabnahme gleichzeitig ein Einschmelzen von Eiweiß, eine vermehrte Ausscheidung von Stickstoff erfolgt. Allerdings sind auch in diesen Versuchen die Verhältnisse nicht so einfach, daß wir sagen könnten, man dürfe aus dem Stickstoffverlust die Körpergewichtsabnahme berechnen und umgekehrt. So haben wir in dem Falle von Baginsky bei derselben Gewichtsveränderung wie im Fall von Freund doch einen 12 mal so großen Stickstoffverlust. Die Stickstoffretention geht bei gesunden Kindern wohl im allgemeinen

1) Czerny u. Keller (2), S. 288.

Autor	Alter	Vers-suchs-dauer	Ernährung	Kör-perge-wicht	Tägl. Zu-nahme	N-Gehalt			Bilanz
						Nah-rung	Urin	Kot	
	Mon.	Tage		g	g	g	g	g	g
Keller, IIIa. (119)......	9	5	$^1/_3$ Milch.	3960	— 48	1,2454	1,7008	0,0846	— 0,54
Rubner und Heubner (113)	$3^1/_2$	3	Kufeke-mehl.	2990	— 23	1,021	0,882	0,448	— 0,309
Baginsky, II. (121)	—	5	Milch + Mehl.	—	— 32	—	—	—	— 1,54
Freund (117).	$2^1/_2$	5	$^1/_2$ Milch.	3380	— 32	1,14	1,026	0,248	— 0,134

parallel mit dem Körpergewicht, in pathologischen Fällen ist sie aber, wie bei Besprechung der Wasserretention noch näher ausgeführt werden soll, absolut kein Maßstab für ein normales Wachstum.

Eine negative Bilanz finden wir nur in den allerwenigsten Fällen; in den meisten bisher ausgeführten Versuchen können wir eine Stickstoffretention verzeichnen, und zwar gleichgültig, ob es sich dabei um eine Körpergewichtszunahme oder -abnahme handelt.

Den ersten Fall brauchen wir nicht einer Diskussion zu unterwerfen; denn es ist klar, daß auch kranke, besonders chronisch kranke Kinder, wenn sie sich während der Versuchszeit im Reparationsstadium befinden, für welches die Zunahme ein allerdings unzuverlässiger Indikator ist, ebenso wie alle übrigen zum Wachstum nötigen Substanzen auch Eiweiß ansetzen. Hierher gehören eine Reihe von Versuchen von Keller, von Freund und je ein Versuch von Bendix und von Lange und Berend.

Auch in einem Teile dieser Versuche fällt die mangelhafte Uebereinstimmung zwischen tatsächlich beobachteter und aus der N-Retention berechneter Körpergewichtszunahme auf.

Komplizierter gestaltet sich jedoch die Erklärung des 2. Falles, den wir in einer ganzen Reihe von Versuchen vor uns haben: Gewichtsstillstand und -Abnahme bei zuweilen nicht unerheblicher Stickstoffretention.

Zunächst einige Beispiele.

Wie die umstehende Tabelle zeigt, erfolgt in einer Reihe von Versuchen Stickstoffretention bei gleichbleibendem Gewicht oder sogar bei starker Gewichtsabnahme.

Wie sollen wir uns dieses Mißverhältnis zwischen Retention und Körpergewicht erklären? Nach dem heutigen Stande unseres Wissens sind wir berechtigt, die Stickstoffretention im wachsenden Organismus tatsächlich auf einen Anwuchs, eine Neubildung von Zellen zu beziehen. Es scheint demnach sicher, daß alle diese Kinder wirklich Eiweiß anbilden, eine Tatsache, die noch eine Stütze erhält durch die von Camerer gemachte Beobachtung, daß Kinder, trotzdem sie abnehmen und

Autor	Alter	Versuchsdauer	Ernährung	Körpergewicht	Tägl. Zunahme	N-Gehalt			Bilanz
						Nahrung	Urin	Kot	
	Mon.	Tage		g	g	g	g	g	g
Keller, V. (110)	$2^1/_4$	5	Frauenmilch.	3190	— 22	1,132	0,6937	0,1707	+ 0,2676
Keller III (110)	$5^1/_2$	5	$^1/_2$ Kuhmilch.	3960	— 12,5	2,05	1,6056	0,2752	+ 0,1692
Rubner und Heubner (113)	$3^1/_2$	4	Verdünnte Milch + Milchzuck.	2935	— 1	2,108	0,756	0,386	+ 0,966
Bendix (115)	4	5	$^2/_3$ Milch + Milchzucker.	3830	± 0	3,424	1,714	0,96	+ 0,75
Lange und Berend, II. (114)	6	5	do.	6005	— 31	4,572	2,8452	0,9428	+ 0,884
Freund, III. (117)	2	4	Malzsuppe.	3220	— 40	1,78	0,487	0,816	+ 0,477
Keller (120)	8	6	do.	5370	— 40	2,3443	1,496	0,431	+ 0,417

atrophisch werden, dennoch deutliches Längenwachstum aufweisen. In diesem Falle ist aber die konstatierte Körpergewichtsabnahme nur durch gleichzeitige Abgabe von Fett oder Wasser erklärlich. Wir müssen also annehmen, daß in einer großen Reihe von Fällen der magendarmkranke Säugling, trotzdem er nicht gedeiht und auf seinem Körpergewicht stehen bleibt oder sogar abnimmt, doch Eiweiß ansetzt, neue Zellen bildet, und dafür anderes Material, im wesentlichen wohl Fett, von seinem Bestande verliert. Auf diese Weise wird er fettarm, behält aber im übrigen seine prozentische Zusammensetzung bei, so daß es erklärlich ist, wenn die chemische Leichenuntersuchung dieselbe Relation zwischen N-haltigem Material und Wasser- bzw. Aschengehalt ergibt wie beim Neugeborenen. Ob allerdings nicht vorübergehend eine Stickstoffanreicherung des kranken Kindes, die die Zusammensetzung des Organismus verändern würde, erfolgt, ist natürlich nicht auszuschließen. Für den Wassergehalt des magendarmkranken Kindes sind Schwankungen durch die Untersuchungen Freund's (117) sogar sicher bewiesen.

Eine besondere Besprechung erheischt noch die Frage des Einflusses von Kohlehydraten auf die Retention von Eiweiß. Es ist a priori zu erwarten, daß sich dieser Einfluß in derselben Weise wie beim Erwachsenen und beim Tier geltend machen muß; in anbetracht der wichtigen Rolle aber, welche die Kohlehydrate grade in der Ernährung des magendarmkranken Säuglings dadurch spielen, daß sich innerhalb weiter Grenzen Fett und Eiweiß vertreten können, muß auf diesen Punkt besonders hingewiesen werden. Exakte Stoffwechselversuche darüber sind für das chronisch magendarmkranke Kind nur von Keller (119) ausgeführt. Von seinen 4 Stoffwechselreihen, in denen sich übereinstimmend der Einfluß der Maltose auf den Stickstoffwechsel dadurch

kundgab, daß es zu einer vermehrten Retention von N kam, sei hier das Resultat eines Versuches mitgeteilt.

	Alter Mon.	Versuchsdauer Tage	Ernährung	Körpergewicht g	Tägl. Zunahme g	N-Gehalt Nahrung g	Urin g	Kot g	N-Retention g	%
IVa	$2^1/_2$	6	$^1/_3$ Milch.	3540	— 20	1,2782	1,0717	0,198	0,0085	0,7
IVb	$2^3/_4$	7	$^1/_3$ Milch + 40 g Maltose.	3500	± 0	0,8707	0,629	0,1305	0,1108	12,7

Das Versuchskind setzte in dem Maltoseversuch, trotzdem der N-Gehalt der Nahrung nur $^2/_3$ der in der ersten Periode zugeführten Stickstoffmenge betrug, doch 12,7 % des aufgenommenen Stickstoffs an, während es sich im Milchversuch nur im Stickstoffgleichgewicht befand. Ueber die Wirkung der übrigen Kohlehydrate auf den Stickstoffwechsel liegen Versuche nicht vor, jedoch wissen wir auch aus klinischen Erfahrungen, daß die Maltose beim Säugling eine Sonderstellung einnimmt, und können vielleicht daraus schließen, daß die Mehle und übrigen Zuckerarten nicht dieselbe eiweißsparende Wirkung ausüben wie diese.

2. Aschebestandteile.

Ueber die Retention von Aschebestandteilen im Säuglingsorganismus können wir uns kurz fassen, da unsere Kenntnisse sowohl über ihre physiologische wie pathologische Bedeutung noch unvollkommen sind.

Beim gesunden Kinde ist die Retention von Gesamtasche recht bedeutend (Michel, Michel und Perret, Rubner und Heubner). Auch bei magendarmkranken Kindern wird Asche retiniert. In den diesbezüglichen wenigen Versuchen, bei denen gleichzeitig eine Stickstoff- und Aschebilanz vorliegt, sehen wir beide gleichsinnig ausfallen.

	Ernährung	N-Bilanz	Asche-Bilanz
Heubner u. Rubner (Blauberg) { atrophisches Kind.	Verd. Milch + Milchzucker.	+ 0,928	+ 0,634
	Kufekemehl.	— 0,347	— 0,399

Wenn sich dieses Verhalten in weiteren Versuchen bestätigen sollte, so würde es ein neuer Beweis dafür sein, daß die Retention tatsächlich Neubildung von Zellen bedeutet, die dann in demselben Verhältnisse erfolgen müßte, wie wir es für N-Substanz und Asche aus Analysen von Leichen Neugeborener und magendarmkranker Kinder kennen.

Bezüglich der Retention der einzelnen Aschebestandteile ist noch zu wenig bekannt, als daß irgend welche Schlüsse erlaubt wären. Ueber die Phosphorretention liegen lediglich die Untersuchungen Keller's (110)

vor, in denen der Beweis, daß auch magendarmkranke Kinder Phosphor retinieren, erbracht ist. Die Retention war bei kranken Kindern wesentlich besser, wenn die Nahrung Frauenmilch war.

Die Kalkretention ist bereits in dem Abschnitt „Resorption“ besprochen.

Ueber die Retention von Chlor soll im Zusammenhang mit der Wasserretention berichtet werden.

Die Alkaliretention ist bisher nur von Steinitz (138) untersucht. Derselbe fand, daß unter dem Einflusse fettreicher Ernährung nicht nur die Ausfuhr der Alkalien durch den Darm erhöht war, sondern in seinen drei diesbezüglichen Versuchen war auch die Gesamtalkalibilanz bei Sahneernährung negativ. Er schloß daraus, daß die Ernährung mit fettreicher Milch bei magendarmkranken Säuglingen unter anderem auch dadurch einen schädlichen Einfluß auf den Stoffwechsel ausübt, daß sie Veranlassung zu einem Alkaliverluste gibt; und dieser verhindere ein normales Wachstum des Organismus, da nach Steinitz ein Ansatz von Körpersubstanz ohne gleichzeitigen Ansatz aller dazu gehörigen Bestandteile, also auch von Alkali, unmöglich sei.

3. Wasser.

Genaue Bestimmungen der Wasserbilanz sind bei Säuglingen noch nicht ausgeführt. Rubner und Heubner (111, 113) bestimmten zwar bei zwei gesunden und einem atrophischen Säuglinge möglichst exakt die Wasserausscheidung durch Lunge und Haut; ihre Zahlen genügen aber nicht zur Aufstellung von Wasserbilanzen. Ueber geschätzte und berechnete Zahlen der Wasserretention berichtet Camerer (144); nach diesen beträgt der Wassergehalt ungefähr 60 % des täglichen Anwuchses.

Nach dem, was wir über die Zusammensetzung des Anwuchses bei Säuglingen wissen, müssen wir erwarten, daß sein Wassergehalt bei gesunden Kindern ein höherer ist, nämlich fast ebenso hoch wie der Wassergehalt, der bei Neugeborenen durch Analysen des Gesamtkörpers gefunden worden ist, und dessen Größe ca. 70 % beträgt. Dem entsprechend muß auch die Relation zwischen angesetztem Stickstoff, Aschebestandteilen und Wasser konstant sein.

Unsere Kenntnisse über die Wasserretention von magendarmkranken Kindern sind noch gering. Die wichtigsten Aufschlüsse darüber geben uns Untersuchungen Freund's (117), dessen Resultate auch nicht einer genauen Wasserbilanzbestimmung entstammen, sondern klinischen Ueberlegungen und experimentellen Untersuchungen, die zu ihrem Gegenstande den Salzstoffwechsel des magendarmkranken Säuglings haben. Die Berechtigung, von diesem auf den Stoffwechsel des Wassers zurückzuschließen, sah Freund in dem Umstand, daß sich Schwankungen des Wassergehaltes nur so vollziehen können, daß sie von gleichsinnigen Schwankungen des Salzgehaltes begleitet sind, da nie Wasser, son-

dern nur dem Gewebe isotonische Lösungen zum Ansatz und zur Abgabe gelangen. Der Salzstoffwechsel stellt also in gewisser, beschränkter Weise, einen Indikator des Wasserwechsels dar. Die in Frage kommenden Salze sind Chlor und wahrscheinlich die Alkalien.

Der Ausgangspunkt der Freund'schen Untersuchungen war die Beobachtung, daß in Fällen, in denen bei erheblicher Stickstoffretention das Körpergewicht garnicht oder doch weniger zunahm, als nach dem Eiweißansatz berechnet werden konnte, eine Chlorretention erfolgte, deren Größe um so erheblicher war, je mehr die berechnete Körpergewichtszunahme hinter der tatsächlich konstatierten zurückblieb. Ebenso erfolgte eine große Chlorretention auch in Fällen, in denen bei ungewöhnlich großer Zunahme an Gewicht eine nur geringe Stickstoffretention konstatierbar war, wo also zwischen Körpergewichtszunahme und Eiweißansatz ein derartiges Mißverhältnis bestand, daß letzterer hinter der ersteren zurückblieb.

Beide Vorgänge, die eine Erläuterung in der beifolgenden Tabelle finden, sind wohl nur durch eine Wasserretention zu erklären. In dem einen Falle (verhältnismäßig zu große N-Retention) tritt Wasser in geringer Menge für verloren gehendes Fett ein; dann ist das Verhältnis des retinierten Cl : N zwar größer als bei Brustkindern, aber noch relativ klein. Im anderen Falle (verhältnismäßig kleine Eiweißretention) wird Wasser neben Fett angesetzt; dann ist das Verhältnis von Cl : N groß, selbst größer als 1.

	Tägliche Körpergewichtszunahme g	Berechneter Eiweißansatz	Verhältnis zwischen beiden	Tägliche N-Retention	Tägliche Cl-Retention (in g NaCl	Verhältnis zwischen beiden N = 1
Michel (109). Versuch IV . . .	+ 29,0	+ 32,5	1,11	+ 1,084	+ 0,207	0,19
Freund (116), Versuch IIIc . . .	+ 17,0	+ 31,0	1,82	+ 1,032	0,232	0,224
Freund (116), Versuch IIIa . . .	+ 8,5	+ 17,0	2,0	0,578	+ 0,217	0,375
Freund (116), Versuch Kreisel B .	+ 86,7	+ 19,67	0,2268	+ 0,659	+ 0,322	0,489
Freund (117), Versuch Günther A .	+ 66,25	+ 14,08	0,2125	0,472	+ 0,772	1,636

Unter der von Freund gemachten Voraussetzung, daß jeder nicht normale, d. h. nicht dem berechneten Eiweißansatz entsprechende Wasseransatz Hand in Hand mit einer Clorretention geht, haben wir also in dem Chlorstoffwechsel einen Indikator für diesen. Diese Voraussetzung trifft aber gewiß nicht in allen Fällen zu; z. B. läßt sie uns in manchen der von Freund mitgeteilten Versuche im Stich, in denen Körpergewichtsabnahme erfolgte, die durchaus nicht regelmäßig von einem Chlorverlust begleitet war. Die Rolle des Chlors

und überhaupt auch der anderen Salze im Stoffwechsel ist eben zu kompliziert, als daß sich alle möglichen Fälle ohne weiteres erklären ließen.

Im übrigen muß noch bemerkt werden, daß die Wasser- und Salzschwankungen im Organismus des magendarmkranken Kindes gewiß nur vorübergehend sind, die sich im weiteren Ablauf des Stoffwechsels rasch wieder ausgleichen; denn sonst wäre es nicht zu erklären, daß in Leichen magendarmkranker Kinder Wasser- wie Salzgehalt in konstanter Relation stehen.

B. Ausscheidung.

Die Produkte des regressiven Stoffwechsels und die sonstigen Abfallstoffe des Organismus verlassen den Körper auf den verschiedensten Wegen. Während die sichtbaren Produkte, Harn und Kot, auch beim Säuglinge schon vielfach Gegenstand eingehender Forschung gewesen sind, wissen wir über die gasförmigen Verluste des Körpers, die „Perspiratio insensibilis", noch wenig. Wir wissen darüber kaum das Notwendigste vom gesunden Säuglinge, geschweige denn vom magendarmkranken Kinde.

Die Ausscheidung von Kohlensäure bei Neugeborenen und jungen Kindern wurde bereits von einigen Autoren, zuletzt von Scherer (145) untersucht. Scherer fand die Intensität des Gaswechsels bei der Respiration viel intensiver als beim Erwachsenen; pro Stunde und kg Lebendgewicht wurde in seinen Versuchen mehr Sauerstoff aufgenommen und Kohlensäure ausgeschieden als beim erwachsenen Menschen. Der respiratorische Quotient betrug in seinen Versuchen durchschnittlich 0,702, während er beim Erwachsenen (nach Untersuchungen von Laves) im Mittel 0,89 betrug. Was den Wert dieser Untersuchungen herabsetzt, ist der Umstand, daß sie sich nur auf Stunden erstrecken, wodurch die Ableitung allgemein gültiger Schlüsse außerordentlich erschwert wird, und daß die erhaltenen Zahlen nicht in Beziehung zur aufgenommenen Nahrung gesetzt wurden.

Ungleich exakter und wertvoller sind die im Respirationsversuche von Rubner und Heubner erhaltenen Werte über die Ausscheidung durch Lunge und Haut. Wir führen die betreffenden Zahlen kurz an, bemerken aber, daß wir aus denselben keinerlei Schlußfolgerungen über Unterschiede zwischen gesunden und kranken Kindern ziehen können, schon aus dem Grunde, weil die Zahl der Versuche zu gering ist.

Pro kg Gewicht scheidet in 24 Stunden aus:	CO_2 g	H_2O g
Brustkind	21.7	36,7
Gesundes Kind künstlich ernährt .	25,14	44,39
Atrophisches Kind bei Kuhmilchernährung	34,21	55,24
Dasselbe bei Kufekemehlernährung	29,32	43,2

Pro qm und Stunde scheidet aus:	CO_2 g	H_2O g
Brustkind	13,5	22,86
Gesundes Kind bei Kuhmilchernährung	17,3	30,6
Atrophisches Kind bei Kuhmilchernährung	17,17	23,9
Dasselbe bei Kufekemehlernährung	14,7	21,7

Daß es sich, wie Bendix (115) annimmt, bei der Atrophie um eine abnorme Steigerung des Gaswechsels handelt, die durch irgendwelche toxischen Stoffe bedingt ist, geht jedenfalls aus diesen Zahlen nicht hervor. Diese Annahme scheint uns um so weniger erlaubt, weil Poppi (122), der an einem atrophischen Kinde die Wasserausscheidung, an 7 atrophischen Kindern die Sauerstoffaufnahme und CO_2-Abgabe bestimmt hat, zu dem Resultat gekommen ist, daß sowohl die Wasser- wie CO_2-Ausscheidung kleiner als unter normalen Verhältnissen ist. Allerdings waren seine Kinder im III. (kachektischen) Stadium der Atrophie, das Kind Heubner's im II. Stadium Ob Poppi Recht hat, läßt sich nicht beurteilen, da wegen Fehlens von Krankengeschichten und sonstiger genauerer Zahlenangaben eine Kontrolle seiner Versuche unmöglich ist.

Ueber die Größe der gesamten Perspiratio insensibilis, d. h. der Kohlensäure- und Wasserausscheidung — Sauerstoffaufnahme liegen Zahlen vor von Camerer (146), Cramer (147), Johannessen und Wang (148) und Gaus (149). Untersuchungen an kranken Kindern sind bisher nicht ausgeführt.

Die Ausscheidung durch den Darm ist bereits im Abschnitt „Veränderung der Nahrung im Magendarmkanal“ und „Resorption“ besprochen.

Harn.

Wir berichten im Folgenden nur über die Eigenschaften des Urins, die von Wichtigkeit für das Verständnis von Stoffwechselvorgängen im Organismus sind, und über ihre Veränderungen unter pathologischen Verhältnissen.

Für die Größe der 24 stündigen Urinmenge können wir für das gesunde Brustkind eine gewisse Norm annehmen. Von Camerer (146) wurde zuerst festgestellt, daß auf 100 g zugeführte Nahrung 68 ccm Harn kommen, was von Keller (110) bestätigt werden konnte. Dieses Verhältnis zwischen zugeführter Nahrung und ausgeschiedenem Harnwasser ändert sich aber zumeist bei kranken Kindern. Es ist klar, daß die Vermehrung der Wasserausfuhr durch die Lunge, die Haut und vor allem durch den Darm von größtem Einfluß auf die Urinausscheidung sein muß. Und so sehen wir denn besonders bei Durchfällen die relative Wasserausscheidung durch die Nieren bedeutend heruntergehen, so daß in extremen Fällen, wenn bei nicht großer Wasser-

aufnahme starke Durchfälle vorhanden sind, selbst Anurie auftritt. Auch starke Schweißsekretion vermindert die relative Urinmenge. Ebenso ist die Wasserretention im Organismus von Bedeutung für die Größe der Urinmenge. Dieser Faktor macht sich besonders dann geltend, wenn sich aus irgend einem Grunde, z. B. beim Wechsel der Nahrung, erhebliche Veränderungen im Wasserbestande des Organismus einstellen. Derartige Beobachtungen teilt Freund (117) in Stoffwechselversuchen an kranken Kindern mit, die er so anstellte, daß er in der Mitte des Versuches einen das Körpergewicht nennenswert beeinflussenden Nahrungswechsel eintreten ließ:

	Ernährung	Körpergewicht bei Beginn d. Versuches g	Zunahme g	Harnmenge: absolut ccm	Harnmenge: in % der Nahrungsmenge
Wuttke, Versuch I. 3 Tage	1/8 Milch + Milchzucker 1490 g.	3130	— 145	1075	72,1
Wuttke, Versuch II. 2 Tage	Malzsuppe 1490 g.	2985	+ 155	380	25,5
Kreisel, Versuch I. 3 Tage	1/2 Milch + Zwieback 2910 g.	4880	+ 260	1074	36,9
Kreisel, Versuch II. 3 Tage	3/5 Milch 3069 g.	5140	— 160	1650	53,7

Wie die in obiger Tabelle mitgeteilten, besonders charakteristischen Beispiele zeigen, geht starke Zunahme Hand in Hand mit relativ geringer, starke Abnahme mit relativ hoher Wasserausscheidung durch den Urin.

Die Größe der in 24 Stunden abgesonderten Urinmenge ist demnach einmal von der Größe der aufgenommenen Nahrungsquantität, dann von der Menge des durch Lunge, Haut und Darm ausgeschiedenen Wassers und schließlich von der Größe der Wasserretention bzw. -abgabe abhängig.

Die stickstoffhaltigen Bestandteile des Urins sind fast nur bei kranken Kindern Gegenstand der Forschung gewesen. Es fehlen uns daher Vergleichswerte, was die Beurteilung der pathologischen Verhältnisse außerordentlich erschwert.

Bestimmungen der Gesamtstickstoffausscheidung sind meistens bei Gelegenheit von Stoffwechseluntersuchungen ausgeführt worden. Die N-Ausscheidung ist einmal ahhängig von der Größe der Stickstoffzufuhr, dann aber schwankt sie, je nachdem, mehr oder weniger Stickstoff im Darme resorbiert oder im Organismus retiniert wird. Zu irgend welchen Schlüssen ist sie also nur unter Berücksichtigung der zugeführten und mit den Fäzes ausgeführten Stickstoffmengen brauchbar.

Die Harnstoffausscheidung in Relation zur Gesammtstickstoffausfuhr im Urin ist bei gesunden, mit Frauenmilch ernährten Kindern

von Camerer (146, 150—151) untersucht worden. Er fand nach der Hüfner'schen Methode 75—80 % des Gesamtstickstoffes als Harnstoff, während Camerer jun. (152) beim gesunden mit Kuhmilch genährten Kind 84 % Harnstoffstickstoff (Hüfner) konstatierte. Im Gegensatz dazu bestimmte Pfaundler (153) bei einem frühgeborenen, aber gut gedeihenden Brustkinde nach der Schöndorff'schen Methode den Harnstoffgehalt zu nur 45 % des Gesamtstickstoffs.

Was die Harnstoffausscheidung beim magendarmkranken Kinde anlangt, so ist dieselbe von Keller (nach Mörner-Sjöquist), Camerer (156) (nach Hüfner) und Pfaundler (153) (nach Schöndorff) bestimmt worden. Allen diesen Untersuchungen ist die merkwürdige Tatsache gemein, daß in einer großen Reihe von Fällen ein verhältnismäßig geringer Teil des Stickstoffs den Körper als Harnstoff verläßt.

Autor	Ernährung	Alter	Auf 100 g N		
			Harnstoff-N g	NH_3-N g	Amidosäuren-N g
Keller (53), V. .	Malzwürze.	4½ Mon.	52,8	21,1	—
Keller (53), VI. .	„	6 „	60,7	20,2	—
Keller (120), S. 48	Malzsuppe.	3 „	72,4	12,4	—
	„	3 „	65,6	13,7	—
	„	3 „	67,4	13,0	—
	„	3 „	70,0	13,1	—
Pfaundler (153), Fall 8	½ Fettmilch.	21 Tage	17,2	30,0	19,1
Pfaundler (153), Fall 29	Nestlémehl.	2½ Mon.	39,4	16,6	24,2
Pfaundler (153), Fall 32	⅔ Fettmilch.	3 „	57	19,6	12,5
Pfaundler (153), Fall 19	„	1¾ „	29,2	17,8	7,4
Camerer (156), Fall a	—	3 „	62	15	—

Besonders niedrig sind die Zahlen Pfaundler's, dessen Fall 8 nur 17,2 % Harnstoff zeigt. Wie Pfaundler und Camerer selbst betonen, sind diese niedrigen Zahlen auffällig und bedürfen noch einer exakten Bestätigung. Die Zahlen Keller's scheinen uns in dieser Beziehung zuverlässiger zu sein; denn wenn die Mörner-Sjöqvist'sche Methode Fehlerquellen enthält, was nach den Untersuchungen Braunstein's (157) der Fall zu sein scheint, so ergibt sie höchstens zu hohe Werte. Die niedrigen Zahlen Keller's scheinen demnach der Wirklichkeit nahezukommen.

Wenn sich durch weitere Untersuchungen bestätigen sollte, daß die relativen Harnstoffwerte tatsächlich niedrig sind, so ist das, wie Keller (120) betont, nicht etwa eine durch die Magendarmerkrankung bedingte Eigentümlichkeit des Säuglingsorganismus. Denn von Seiten dieses Autors (154) liegen bei Ernährung mit verdünnter Kuhmilch an chronisch magendarmkranken Kindern Harnstoffbestimmungen, allerdings auch nach der

Mörner-Sjöqvist'schen Methode, vor, die durchwegs Werte von 80 bis 95 % ergaben.

Das eigentümliche Verhalten der Harnstoffausscheidung ist also zweifellos durch die Ernährung bedingt. Bei Malzsuppenernährung kommen vielleicht Amidosäuren und andere stickstoffhaltige, ihrem Wesen nach unbekannte Stoffe zur Ausscheidung, die die niedrigen Harnstoffzahlen allenfalls begreiflich machen könnten; die Pfaundlerschen Werte sind jedoch bisher noch absolut nicht erklärbar.

Die Ausscheidung von Harnsäure und Amidosäuren in physiologischem und pathologischem Zustande ist bisher noch nicht erforscht. Die wenigen Zahlen, die von Pfaundler (153) über Amidosäurenausscheidung mitgeteilt wurden, sind so hoch (bis 19 % der Gesamtstickstoffausscheidung), daß es zweifelhaft erscheint, ob die angewandte Methode ausreichend ist.

Die Ausscheidung von Ammoniak im Urin wird an späterer Stelle besprochen werden.

Ein eigentümliches Licht auf die Verteilung der stickstoffhaltigen und stickstofffreien Stoffe im Urin wirft das Verhältnis, in dem Kohlenstoff und Stickstoff zu einander stehen. In den Versuchen von Rubner und Heubner (111, 113) hatte sich gezeigt, daß der Quotient C : N bei Brustnahrung 1,27, bei Kuhmilchernährung nur 0,6 ist. In zwei von Camerer (158) untersuchten Fällen beträgt der Quotient C : N bei natürlicher Ernährung 1,2 resp. 1,0, und v. Oordt (159) bestimmt ihn (Mittel von 9 Untersuchungen) zu 1,127. Es schien demnach bezüglich des Quotienten C : N dem Urin nach Frauenmilchernährung eine besondere Stellung zuerteilt zu sein. Seine Größe ließ vermuten, daß bei der natürlichen Ernährung im Urin Stoffe zur Ausscheidung gelangen, die entweder stickstoffarm oder -frei und Indikatoren eines besonders gearteten Stoffwechsels sind.

Diese Vermutung bestätigte sich nicht. Durch Untersuchungen von Langstein und Steinitz (202) konnte festgestellt werden, daß das Verhältnis von C : N zwar alimentär beeinflußt werden kann, jedoch nur insofern, als der Stickstoffgehalt des Urins verändert wird. Es scheint, daß eine bestimmte Menge stickstoffarmer oder stickstofffreier organischer Produkte in jedem Urin unabhängig von der Nahrung vorhanden ist. Ist nun die Nahrung stickstoffreich, enthält also der Urin viel Harnstoff, so sinkt der Quotient; ist der Urin harnstoffarm, so ändert sich das Verhältnis C : N zu gunsten des Kohlenstoffs. Ganz ähnlich liegen offenbar die Verhältnisse beim Erwachsenen. Bei diesem beträgt das Verhältnis C : N bei gemischter Kost 0,72; bei pflanzlicher, also stickstoffarmer Kost schnellt es jedoch bis 1,01 in die Höhe [Camerer (158)].

Zur Erläuterung des eben Gesagten bringen wir eine kurze Tabelle, aus der erhellt, daß der Quotient C : N im großen und ganzen umgekehrt proportional dem Stickstoffgehalt des Urins ist. Bei Malzsuppenernährung ist er auch dann auffallend hoch, wenn der Stickstoffgehalt des Urins steigt. Hier mögen außerdem Amidosäuren, an denen die Malzsuppe

bekanntlich reich ist, das Verhältnis C : N zu gunsten des Kohlenstoffs verschieben.

Ernährung	In 100 ccm Urin mg N	Quotient C : N
1/3 Milch + Milchzucker . .	239,3	1,43
Malzsuppe	281,7	1,36
Malzsuppe	453,1	1,37
Brust	189,3	1,19
1/2 Milch, 1/2 Mehl + Malz .	404	1,06
Buttermilch	829,8	0,79
Buttermilch	979	0,76
Vollmilch	1175	0,67
Vollmilch	1292	0,68

Ein Teil der untersuchten Kinder war magendarmkrank; der Krankheitszustand schien auf den Quotienten C : N keinen Einfluß zu haben.

Wenn wir weiterhin auf die Ausscheidung der Aschenbestandteile durch den Urin eingehen, erfordert von diesen lediglich der Phosphor und zwar hauptsächlich in seiner Beziehung zur Stickstoffausscheidung und außerdem der Schwefel eine Besprechung.

Was das Verhältnis N : P im Urin von Säuglingen anlangt, so liegen, abgesehen von den älteren, zum Teil unbrauchbaren Angaben Zülzer's, Lehmus' und Cruse's[1]) und den bereits bei der Besprechung der Phosphorresorption erwähnten Stoffwechseluntersuchungen, ausführliche Beobachtungen nur von Seiten Keller's (160) vor. Denselben entnehmen wir, daß das Verhältnis N : P bei natürlich ernährten Kindern durchschnittlich 7 : 1, bei künstlich ernährten Kindern 2 : 1 ist. Da die gleichen Verhältnisse für Frauen- und Kuhmilch 5,5 : 1 und 2,5 : 1 sind, so erhellt, daß die Retentionsverhältnisse für den Phosphor der Frauenmilch bessere als für den der Kuhmilch sind.

Keller konnte fernerhin die auffallende Beobachtung machen, daß der Quotienten N : P bei Ernährung mit Sahne niedriger ist als bei Ernährung mit Magermilch. Von den hierhergehörigen Zahlen führen wir folgende Reihe an:

Kind M., 2 1/2 Mon. alt.

24 stündl. Harnmenge	N mg	P_2O_5 mg	Verhältnis N : P	Ernährung
225	315	212,79	1,5	Sahne
260	364	242,43	1,5	
440	662,2	339,93	1,9	
376	500,08	297,8	1,7	
318	601,02	287,03	2,1	
500	735	306,36	2,4	

1) Zitiert nach Keller (160).

24 stündl. Harnmenge	N mg	P_2O_5 mg	Verhältnis N : P	Ernährung
460	2543,8	545,32	4,7	abgerahmte Milch
460	2704,8	462,6	5,8	
530	2893,8	455,34	6,4	
395	2433,2	389,34	6,2	
585	2866,5	491	5,8	
570	2677,5	530,4	5,1	

Der Quotient N : P betrug in der ersten Periode 1,85 und stieg in der Magermilchperiode auf 5,66 an. Freund (161) konnte dieses Verhalten der Phosphorausscheidung bestätigen und außerdem den Nachweis erbringen, daß die Phosphorausscheidung unter dem Einfluß von Sahneernährnng auch absolut (bei gleicher Zufuhr) vermehrt ist.

Die Ursache für diese unter dem Einflusse des Milchfettes erfolgende Erhöhung der Phosphorausscheidung durch den Urin muß in den Darm verlegt werden. Das Fett bringt, wie bereits auf S. 423 erwähnt ist, durch Bildung unlöslicher Kalkseifen eine Veränderung der Kalkverteilung im Darme mit sich, und diese wiederum bewirkt ein Freiwerden von löslicher Phosphorsäure, die ihrerseits nunmehr in Form von Alkali- resp. Ammoniaksalzen einer vermehrten Resorption unterliegt. Ihre Ausscheidung durch den Urin ist die Folge.

Die Menge des organisch gebundenen Phosphors im Urin von Säuglingen hat unter den verschiedensten Bedingungen Keller (163) bestimmt; sie beträgt 1,5—9,9 % der Gesamtphosphorausscheidung. Ein bestimmter Einfluß verschiedener Ernährungen hat sich nicht feststellen lassen. Ein großer Teil des organisch gebundenen Phosphors stammt, wie Versuche am hungernden Kinde ergaben, von zersetzter Körpersubstanz und Sekreten her. Daß die Ausscheidung desselben bei Ernährungsstörungen besonders groß wäre, hat sich nicht gezeigt. Damit entfällt auch die aprioristische Vermutung, der organische Phosphor könne als Maßstab der oxydativen Fähigkeit des Organismus in der Weise dienen, daß sein Ansteigen im Urin als Indikator einer herabgesetzten Oxydationsfähigkeit angesehen werden könnte.

Aehnliche Gesichtspunkte sind es auch, die Veranlassung zum Studium der Ausscheidung schwefelhaltiger Verbindungen im Urin von Säuglingen gegeben haben. Es galt hier die Frage zu entscheiden, ob bei magendarmkranken Kindern die Ausscheidung von neutralem, nicht oxydiertem Schwefel gegenüber der Norm vermehrt ist, als der Ausdruck einer herabgesetzten oxydativen Tätigkeit des kindlichen Organismus. Freund (164), der sich dieser Aufgabe unterzog, kam zu dem Resultat, daß die Vermehrung in dem erwähnten Sinne nicht statthat. Er konnte vielmehr zeigen, daß zwar die Gesamtschwefelausscheidung innerhalb weiter Grenzen, je nach den zersetzten Eiweißmengen, schwankt, daß jedoch der neutrale Schwefel innerhalb geringer Breite konstant bleibt und zum größten Teil von der Eiweißzersetzung unabhängig ist. Die

relativen Werte des Neutralschwefels (in Prozenten des Gesamtschwefels) sind deshalb um so größer, je geringer die Eiweißzufuhr, also die Gesamtschwefelausscheidung ist. Aus diesem Grunde sind in den Freundschen Versuchen die relativen Neutralschwefelwerte am höchsten bei gesunden Brustkindern, bei denen er übrigens auch große absolute Werte fand. Freund ist geneigt, eine zweifache Herkunft des Neutralschwefels anzunehmen. Einmal tritt derselbe in konstanter Menge als selbständiges, nicht mehr weiter oxydierbares, dann aber auch als intermediäres Stoffwechselprodukt auf. Der letztere Anteil soll durch seine von der Nahrung abhängige Menge die immerhin konstatierbaren kleinen Schwankungen der Neutralschwefelwerte erklären.

Als Indikator für eine mehr oder minder funktionstüchtige oxydative Tätigkeit des Organismus kann die Neutralschwefelausscheidung nach den Freund'schen Zahlen jedenfalls nicht gelten, da bei den meisten magendarmkranken Kindern, bei denen wir nach desselben Autors (165) Versuchen Grund haben eine Herabsetzung der oxydativen Fähigkeit anzunehmen, niedrige Neutralschwefelwerte gefunden wurden. Dieselben sind nach Freund vielleicht durch pathologisch verminderte Gallenproduktion verursacht.

Indikan findet sich, wie bereits auf S. 406 erwähnt, im Urin des gesunden Brustkindes nicht vor [Senator (62), Zamfiresco (166), Hochsinger (167), Steffen (168)]. Momidlowski (74) und Concetti (169) konnten es zeitweilig allerdings in Spuren auch bei gesunden Kindern konstatieren. Auch bei gesunden künstlich genährten Kindern ist es keineswegs immer nachweisbar [Hochsinger, Gehlig (170)]. Dagegen ist der Zusammenhang zwischen schwereren Darmaffektionen und deutlich vermehrter Indikanausscheidung ziemlich konstant. Hochsinger konstatierte bei Sommerdiarrhöen und akuten Brechdurchfällen stets vermehrte Indikanausscheidung; ebenso fanden Momidlowski, Gehlig und Concetti bei Magendarmkrankheiten häufig stärkere Indikanurie.

Ein eigentümliches Verhalten zeigt der Gallenfarbstoff im Urin des Säuglings. Während beim Ikterus des Erwachsenen der Befund von Bilirubin im Urin etwas ganz Konstantes ist, haben wir beim Ikterus des Säuglings Verhältnisse vor uns, die das Auftreten von Gallenfarbstoff im Urin unter Umständen verhindern. Zumeist findet sich kein gelöster Gallenfarbstoff im Harn von Kindern, die an Icterus neonatorum leiden. Porak (171) fand unter 198 Fällen nur 3 mal Bilirubin im Urin, und auch Skormin (172) gibt an, daß der Icterus neonatorum durch Fehlen gelösten Bilirubins im Urin gekennzeichnet sei. Dagegen waren schon von Parrot und Robin (173) im Harn ikterischer Neugeborener goldgelbe, glänzende, ungelöste Farbstoffmassen, „masses jaunes", gefunden worden, die in Alkohol löslich, in Aether unlöslich sind, sich dagegen in konzentrierter Schwefelsäure mit roter Farbe lösen [Cruse (174)]. Das Auftreten dieser Farbstoffmassen weist auf das Unvermögen des Urins hin, Bilirubin zu lösen. Knöpfelmacher (175) versucht dieses durch

den Hinweis darauf zu erklären, daß Bilirubin im Urin durch alkalische Salze, im wesentlichen durch das sekundäre Phosphat, in Lösung gehalten werde. Nun ist aber die Menge der Phosphate, nach Knöpfelmacher speziell die des einfach sauren Phosphates, im Urin des Neugeborenen so gering, daß eine nachweisbare Menge Gallenfarbstoff gar nicht gelöst sein kann. Sind aus irgend einem Grunde genügend Phosphate im Urin vorhanden, so kann der Urin ikterischer Neugeborener auch soviel Gallenfarbstoff gelöst enthalten, daß die Farbenreaktion positiv ausfällt. Derartige Fälle teilen Cruse (174) und A. Epstein (176) mit.

Bei schweren Ikterusformen der Neugeborenen (Sepsis) soll nach Skormin stets gelöster Gallenfarbstoff im Urin vorhanden sein. Ob in diesen Fällen durch toxigenen Eiweißzerfall soviel Phosphate entstehen, daß eine Lösung von Bilirubin möglich wird, muß dahingestellt bleiben.

Der sogenannte Icterus catarrhalis der Säuglinge unterscheidet sich bezüglich der Ausscheidung von Bilirubin im Urin nicht von den bei Erwachsenen konstatierten Verhältnissen.

Das Vorkommen von Azeton im Urin gesunder und kranker Säuglinge ist noch wenig studiert. Ob es im Urin von Brustkindern zu finden ist, geht aus den wenigen Literaturangaben nicht hervor. Bei akuten Magendarmkrankheiten konnte Schrack (177) Azeton im Harn nachweisen, bei chronischen Ernährungsstörungen fehlt es jedoch. Schloßmann (14) fand Azeton neben organischen Säuren (Azetessigsäure, Bernsteinsäure, Propionsäure etc.) in durch Colibazillen zersetzten Mehlsuppen und außerdem Azeton und Buttersäure im Harn von Kindern, die bei Mehlernährung erkrankt waren. Dieser Befund war für ihn die Veranlassung, ein besonderes Krankheitsbild, das der „Mehlzersetzungsintoxikation“ aufzustellen.

Neuere Untersuchungen von Langstein und Meyer (200) entkleiden die bei akut magendarmkranken Säuglingen beobachtete Azetonausscheidung ihres spezifischen Charakters. Sie zeigen, daß dieselbe nicht charakteristisch für den Verlauf und die Art der Erkrankung und lediglich die Folge der Inanition und der infolge Störung des Kohlehydratstoffwechsels auftretenden Kohlehydratkarenz (S. 453) ist. Demzufolge geht auch die Azetonausscheidung mit einer Ausscheidung von Oxybuttersäure und einer Vermehrung der Ammoniakwerte im Urin einher.

Die Phenolausscheidung durch den Urin machte L. F. Meyer (101) zum Gegenstand von Untersuchungen. Sie beträgt (nach Koßler-Penny-Neuberg bestimmt) bei Brustkindern durchschnittlich 2,5—6 mg, bei künstlich ernährten Kindern 13,28 mg pro die. Per os zugeführtes Phenol wird teilweise oxydiert, teilweise durch Synthese zu Aetherschwefelsäuren entgiftet, ein Rest als Phenol ausgeschieden. Magendarmkranke Säuglinge entgiften in genau derselben Weise wie gesunde.

Zucker fehlt im Urin des gesunden Säuglings nach den Untersuchungen von Parrot und Robin (178), Cruse (179), Grosz (131)

und Koplik (180), wenn auch zuweilen reduzierende Substanzen vorhanden sind. Dagegen ist die Laktosurie, wie Grosz u. Langstein und Steinitz zeigten, bei Ernährungsstörungen der Brustkinder selbst leichter Natur ein häufiges Symptom. Die Laktosurie ist alimentär. Sie verschwindet bei Wasserdiät und stellt sich, so lange die Stoffwechselstörung andauert, bei Zuführung von Milch wieder ein. Sie beruht, wie andernorts (S. 420) bereits ausgeführt ist, auf einer mangelhaften Spaltung des Milchzuckers der Nahrung im Darm, die zur Folge hat, daß Milchzucker in den Kreislauf gelangt. In schweren Magendarmstörungen haben Langstein und Steinitz außerdem das eine Spaltungsprodukt des Milchzuckers, die Galaktose, im Harn nachweisen können.

Die Frage der Zuckerausscheidung beim Säugling fällt also zusammen mit der Frage der Assimilationsgrenze des Zuckers, und diese ist von so vielen Momenten (Vorhandensein von invertierenden Fermenten im Darm, Resorptionsgeschwindigkeit, Resorptionsgröße, bakteriellen Prozessen im Darm) abhängig, daß die alimentäre Glykosurie ein Symptom ist, das uns in der Deutung der intermediären Stoffwechselvorgänge vorläufig im Stich läßt.

Wenn wir aus den Arbeiten, die sich mit der alimentären Glykosurie des Säuglings beschäftigen [Grosz (131), Hecker (181), Nobécourt (182), Terrien (183), Keller (184)], die Tatsachen herausschälen, die als gesichert gelten können, so ergibt sich folgendes: Die Assimilationsgrenze für Milchzucker ist ziemlich hoch. Sie ist größer als bei Erwachsenen. Auch Glykose kann in großen Mengen per os einverleibt werden, ehe sie im Harn zur Ausscheidung gelangt. Hingegen ruft Lävulose schon in relativ kleinen Mengen alimentäre Zuckerausscheidung hervor. Am besten von allen Zuckerarten wird jedoch die Maltose, auch vom magendarmkranken Säugling, vertragen. Die Assimilationsgrenze dieses Zuckers muß sehr hoch sein, so hoch, daß sie in Versuchen von Keller trotz abundanter Malzzuckermengen nie erreicht wurde. Beispielsweise konnte selbst in einem Falle, bei dem pro Kilogramm und Tag 28,7 g Maltose + 2,8 g Milchzucker verabreicht wurden, nie Zucker im Harn nachgewiesen werden.

Im Anschluß an die Veränderungen des Harnes unter den verschiedenen Stoffwechselbedingungen wollen wir noch kurz auf zwei Erscheinungen eingehen, deren Zugehörigkeit zur Physiologie oder Pathologie des Stoffwechsels trotz mannigfacher Untersuchungen noch nicht sicher gestellt ist: die Albuminurie und den Harnsäureinfarkt des Neugeborenen. Eine vollständige Sammlung und eingehende Besprechung der hierhergehörenden Arbeiten findet sich im Handbuche von Czerny und Keller, auf das wir bezüglich des Literaturnachweises verweisen. Hier soll nur das Wesentlichste kurz zusammengefaßt werden.

Wir sehen, daß in einer großen Zahl von Fällen (40—100 % aller Neugeborenen) eine Albuminurie auftritt. Das Eiweiß ist entweder schon

im ersten Urin vorhanden (Mensi) oder tritt erst am 2. Tage auf und verschwindet nach 5—10 Tagen. Als Ursachen dieser Albuminurie wurden angegeben Störungen in den Lebensfunktionen des Kindes infolge der Revolution des Stoffwechsels mit daraus folgender Hyperämie der Nieren (Virchow), unvollständige Entwicklung der Glomeruli (Ribbert), der Harnsäureinfarkt und durch ihn eine mechanische Reizung der Niere (Hofmeier) und schließlich chemische Nierenreizung durch den in den ersten Tagen sehr uratreichen Urin (Flensburg). Das bei der Albuminurie auftretende Eiweiß wird von Flensburg für Nukleoalbumin gehalten.

Von den französischen Autoren (Parrot und Robin, le Gendre, Cohen, Arnozan, Perret etc.) wird die Albuminurie der Neugeborenen fast durchweg für ein pathologisches Symptom gehalten; ja es gibt sogar Autoren (Perret), die die Prognose als zweifelhaft hinstellen, da die Niere häufig geschwächt und weniger resistent gegen Infektionen bleibe.

In naher, noch nicht völlig geklärter Beziehung zur Albuminurie steht der Harnsäureinfarkt der Neugeborenen. Er kommt dadurch zustande, daß in den ersten Lebenstagen in den Harnkanälchen eine hyalinartige Substanz abgelagert wird, auf der sich harnsaure Salze in großer Menge niederschlagen. Wenn wir von den Theorien, die sich mit seiner Entstehung befassen, die herausgreifen, die die größte Wahrscheinlichkeit für sich hat (Flensburg), so handelt es sich primär um eine Hyperleukozytose in den ersten Lebenstagen, welche die Ueberproduktion von Harnsäure zur Folge hat. Warum diese aber nicht als solche, sondern in Gestalt des Infarktes (hyaline, mit Harnsäure besetzte Zylinder, Uratstäbe, Uratkugeln) ausgeschieden wird, ist nicht erklärt.

Daß jedenfalls die Harnsäure, die ja nach Flensburg auch als ein ätiologischer Faktor der Albuminurie anzusehen ist, bei der Infarktbildung eine große Rolle spielt, beweisen Urinanalysen von Sjöqvist, denen wir folgende Zahlen entnehmen:

	Auf 100 Urin-N		
	Harnstoff	Harnsäure	Ammoniak
I. Vor dem Infarkt	74.5	7,9	7,8
II. Während des Infarkts . .	76,1	8,5	8,1
III. Nach dem Infarkt . . .	72,7	3,0	9,6.

V. Kraftwechsel und Nahrungsbedarf.

Die energetische Betrachtungsweise der Nahrung, die ihren Ursprung dem Gesetz von der Erhaltung der Kraft verdankt, ist von Camerer (185, 186) in die Stoffwechsellehre des Säuglings eingeführt worden. Er hat als erster das Nahrungsbedürfnis des Säuglings in Gestalt von Wärmeeinheiten und die Stoffwechselgleichung in Form der „Energiebilanz" ausgedrückt. Dieselbe lautet: die mit der Nahrung in den

Körper eingeführte potentielle oder Kraftarbeit ist gleich der vom Körper geleisteten und der in ihm aufgespeicherten Arbeit. Nehmen wir mit Camerer die Energie der Nahrung und die Energie der Wärmestrahlung und des vergasten Wassers c, die Energie der verrichteten äußeren Arbeit l, die Energie eines etwaigen Körperansatzes a, die von eventuell abgegebener Körpersubstanz k, so gilt für den Säugling der Satz

$$n (+ k) = c + l + a.$$

Für den normal gedeihenden Säugling, dessen geleistete äußere Arbeit so gering ist, daß sie vernachlässigt werden kann, vereinfacht sich die Formel so, daß $n = c + a$, wird, mit anderen Worten: die Energie der Nahrung setzt sich um in Wärme; ein Teil der Energie wird im Körper als Spannungsenergie, Ansatz, aufgespeichert.

Wenn wir genaue Versuche über die Größe des Kraftwechsels ausbilden wollen, so müssen wir den kalorischen Wert der zugeführten Nahrung (Rohkalorien) bestimmen und von ihm die Energie abziehen, die mit dem Kot verloren geht. Wenn wir von diesen „Reinkalorien“ den kalorischen Wert des Harnes (event. des Schweißes) subtrahieren, so haben wir eine Uebersicht über die tatsächlich verbrauchte Kraft, über die Energie, die den Körper durchflossen hat (physiologischer Nutzeffekt).

Derartige Versuche liegen bisher in spärlicher Menge vor, unseres Wissens eigentlich nur die Stoffwechselreihen von Heubner und Rubner und einige Versuche von Cronheim und Müller (187).

Stellen wir die Resultate der von Rubner und Heubner angestellten, bereits des öfteren erwähnten Versuche zusammen, so ergeben sich folgende Zahlen:

	Aufgenommen pro Tag	Verlust durch Harn u. Kot	Physiolog. Nutzeffekt	Kal. pro Tag u. kg
Normales Kind (Frauenmilch)	380 Kal.	28,17 Kal.	91,6 %	73 Kal.
Normales Kind (Kuhmilch) .	735,5 „	52,7 „	92,2 %	96,27 „
Atrophisches Kind (Kuhmilch)	381 „	41,5 „	87,1 %	126 „
Atrophisches Kind (Kufekemehl)	301,2 „	37,3°	82,4 %	66 „

Tageswerte auf 1 qm Oberfläche:

	Zufuhr in Kal. (abzügl. Harn und Kot)	Wärmeproduktion in Kalorien
Normales Kind (Frauenmilch) . .	1006	1006
Normales Kind (Kuhmilch) . . .	1479	1286
Atrophisches Kind (Kuhmilch) . .	1384	1101
Atrophisches Kind (Kufekemehl) .	428	1076

Die Spannungszufuhr ist in den 4 Versuchen durchaus verschieden. Der physiologische Nutzeffekt, d. h. die dem Körper zu gute kommende Spannungsenergie ist in den Versuchen am normalen Kind etwas besser als beim atrophischen Kinde, aber doch nur so unerheblich, daß das atrophische Kind trotzdem bei Milchdiät pro kg und Tag die größte Kalorienzahl zugeführt bekam. Auf 1 Quadratmeter Oberfläche berechnet schwankt die Energiezufuhr von 428—1479 Kalorien.

Da die Wärmeproduktion beim Brustkind, das sich während des Versuches auf seinem Körpergewicht hielt, sich mit der Spannungszufuhr deckt, nehmen Rubner und Heubner an, daß hier eben die „Erhaltungsdiät“ vorlag. Unter der Voraussetzung, daß diese eine generell gültige Größe ist, hat das atrophische Kind bei Mehlkost unter Zusatz von Körpergewebe gleichfalls auf Erhaltungsdiät gelebt, während der Ueberschuß über das Erhaltungsmaß bei Kuhmilchdiät

beim gesunden Kinde . . . 44 %
beim atrophischen Kinde . . 35,5 %

betragen hat.

Der Vergleich des Kraftwechsels beim gesunden und atrophischen Kinde ergibt demnach, daß kein erheblicher Unterschied besteht. Ein abnormer Verlauf des Stoff- und Kraftwechsels und des Ansatzes beim kranken Säugling läßt sich nicht nachweisen.

Nun besteht aber nach Heubner (188—190) doch ein prinzipieller Unterschied in der Ernährung des künstlich und natürlich ernährten Kindes. Beobachtungen an normal gedeihenden Säuglingen führten Heubner zu dem Schlusse, dass bei gleicher Energiezufuhr vom Brustkind mehr Spannkraft angesetzt wird wie vom künstlich genährten Kind, oder daß letzteres, um ebenso viel anzusetzen wie ersteres, einen höheren Betrag an Energie zugeführt bekommen muß. Heubner folgert hieraus und aus der Tatsache, daß künstlich ernährte Kinder mehr Kohlensäure ausscheiden als Brustkinder, daß die künstliche Ernährung eine größere Verdauungsarbeit erfordert. Zur Verarbeitung der Kuhmilch gehören mehr Kalorien als zur Verdauung der Frauenmilch, und diese gehen dem Körper als abfließende Wärme verloren. Drücken wir diese Verhältnisse in der von Camerer angegebenen Weise aus, so wird beim künstlich ernährten Kind in der Formel $n = c + a$ der Faktor c größer. Wird er so groß, daß er $= n$ wird, so ist ein Wachstum nicht mehr möglich; steigt er noch an, so sind die Bedingungen zum Entstehen einer Atrophie gegeben. Sie liegen nach Heubner dann vor, wenn infolge „angeborener Mindertüchtigkeit des Darmrohres“ oder infolge erworbener Schwäche des Darmepithels die Verdauungsarbeit abnorm erhöht ist. Der Darm kann dann wohl die ihm gebotene Nahrung verdauen, was seinen Ausdruck in einer guten oder leidlichen Resorption findet, jedoch braucht er dazu soviel Energie, daß er nicht nur nichts für den Ansatz erübrigt, sondern sogar noch Körpersubstanz verbraucht.

Eine Diskussion über diese Theorie kann unseres Erachtens erst beginnen, wenn es möglich sein wird, die Verdauungsarbeit beim Säugling zu messen. Und das ist bisher noch nicht gelungen[1]).

Die Betrachtung der Nahrung vom Standpunkte der Energielehre hat nicht nur für das theoretische Verständnis des Stoffwechsels, sondern auch für unser praktisches Handeln einen nicht zu unterschätzenden Vorteil gebracht. Sie gestattet uns nämlich dadurch, daß wir die Möglichkeit haben, verschieden geartete Nahrungsmittel bezüglich ihres Nährwertes miteinander zu vergleichen, den Nahrungsbedarf approximativ zu bestimmen. Wenn wir nämlich die Zahl der dem Organismus zugeführten Rohkalorien, von denen, wie oben ausgeführt, selbst beim atrophischen Kinde der weitaus größte Teil resorbiert wird, durch das Körpergewicht dividieren, so gelangen wir zu dem Begriffe: „Energiequotient", welcher nach Heubner ausdrückt, wie viel Nahrung (in Kalorien) ein Kind pro kg und Tag zugeführt bekommen muß, um in befriedigender Weise an Körpergewicht zuzunehmen. Nach seinen allerdings wenig zahlreichen Beobachtungen am gesunden Kinde normiert Heubner den Energiequotienten für ein Brustkind zu 100, für ein künstlich ernährtes Kind zu 120 Kalorien.

Ohne den Fortschritt, den uns der Energiequotient für unsere Betrachtungsweise gebracht hat, zu leugnen, wollen wir hier doch einige Bedenken andeuten, die seinen Wert für die Bestimmung des Nahrungsbedarfs erheblich beschränken.

Einmal liegen bisher noch zu wenig Beobachtungen vor, um für den Energiequotienten eine bestimmte Norm aufzustellen. Schon beim gesunden Brustkinde schwankt die Größe der bisher veröffentlichten Energiequotienten[2]) ganz erheblich, und für das künstlich ernährte Kind liegt ein noch viel zu spärliches Zahlenmaterial vor. Ueberdies ist auch die Ausrechnung des Energiequotienten viel zu ungenau, um als Basis für derartige Berechnungen zu dienen. Der kalorische Wert der Frauenmilch beträgt nach Heubner und Rubner (111) 614,2 bzw. 723,9 Kal., nach Gauß (149) 678,7—745 Kal., nach Reyher (190a) 765 Kal., nach Schloßmann (191) 702—863 Kalorien.

Letzterer konnte zwar zeigen, daß die durch die direkte Bestimmung in der Bombe und die durch die Berechnung der in der Milch vorhandenen organischen Substanzen erhaltenen Kalorienwerte mit einander überein-

1) Rubner und Heubner (203) versuchten zwar an einem kräftigen Ammenkinde durch vergleichende Bestimmung der Energiebilanz bei Hunger und bei ausreichender Ernährung Werte für die Größe der Energie zu gewinnen, die durch die Verdauungsarbeit absorbiert wird; allein ihr Versuch scheiterte an der enormen Unruhe des Kindes, die die Verwertung der erhaltenen Zahlen für den Stoffwechsel eines gesunden hungrigen Kindes unmöglich machte. Das wichtigste Ergebnis dieses Versuches ist vielmehr ein zahlenmäßiger Aufschluß über die Größe der Energie, die durch Schreien und äußere Arbeit verloren geht.

2) Der größte Teil derselben ist im Handbuch von Czerny und Keller zusammengestellt.

stimmen, jedoch läßt sich der kalorische Wert der Frauenmilch in Anbetracht der Schwankungen ihrer Zusammensetzung, besonders des Fettgehaltes, durch Untersuchung selbst vieler Stichproben auch nicht annähernd genau für eine Laktationsperiode bestimmen.

Dann können wir eine Nahrung nicht nur nach ihrem dynamischen Werte beurteilen. Wir wissen, daß sie einen bestimmten Eiweißgehalt haben muß, und auch die Vertretung von Fett und Kohlehydraten zweifellos nur bis zu einer bestimmten Grenze gehen darf. Ferner gibt uns der Kalorienbedarf nur die Summe der organischen Bestandteile, während wir bei der Bestimmung der Nahrungsmenge auch auf Wasser und genügende Quantität und Qualität von anorganischen Bestandteilen zu achten haben.

Ganz besonders gelten alle diese Bedenken, wenn wir den Energiequotienten zur Bestimmung des Nahrungsbedarfes bei magendarmkranken Kindern anwenden wollen. Bei diesen soll die Nahrung Defekte früherer Ernährung ersetzen; andererseits besteht bei ihnen häufig eine Empfindlichkeit gegen gewisse Nahrungsstoffe. Ein großer Teil der magendarmkranken Kinder verträgt kein Fett. Wir nützen ihnen daher nichts, wenn wir ihnen Sahne, die kalorienreichste Nahrung, geben. Ein bei übermäßiger Kohlehydratzufuhr erkranktes Kind darf in seiner Nahrung nur wenig Kohlehydrate, ein durch Eiweißüberernährung geschädigtes Kind nur die nötigste Menge Eiweiß erhalten. Die sich aus der Ernährung, bei der die Erkrankung erfolgte, ergebende Indikation für unsere diätetische Therapie rückt so in den Vordergrund, daß die Bedeutung des Energiequotienten dadurch eingeschränkt wird. Die bei magendarmkranken Kindern erreichbaren Erfolge der Malzsuppen- oder Buttermilchernährung beruhen nicht allein darauf, daß diese Nahrungsmittel sehr kalorienreich sind, sondern darauf, daß sie fettfrei oder fettarm sind und für die Ernährung geeignete Kohlehydrate enthalten, und ähnlichen Gründen verdankt die Vollmilchernährung bei einseitig mit Mehl ernährten Kindern ihren Erfolg.

VI. Stoffwechselanomalien.

Wir können die Ernährungsstörungen der Säuglinge zweckmäßig scheiden in solche, die die Folge einer Infektion sind, und in solche alimentären Ursprunges. Wir müssen a priori erwarten, daß beide in ihrer Bedeutung und in ihrem Verlaufe von verschiedenem Einflusse auf den Stoffwechsel sind.

Die Stoffwechselstörungen „ex infectione“ sind nicht nur die Folge einer Infektion des Magendarmtraktus; der klinische Verlauf auch anderer Infektionen (Pneumonien, Otitiden, Erysipel, Tuberkulose etc.) zeigt uns vielmehr, daß auch durch sie der Stoffwechsel des Säuglings geschädigt wird. Welcher Art jedoch diese Schädigung ist, ob und in welchem Grade es zum toxischen Gewebszerfall kommt, ist bisher noch nicht entschieden.

Der letztere wird wahrscheinlich gemacht durch die Resultate der einzigen über den Stoffwechsel von infektionskranken Säuglingen vorliegenden Untersuchungsreihe von Schkarin (191a). Derselbe fand, daß die Resorption aller in Betracht kommenden Nahrungsbestandteile bei Infektionen nicht litt, daß dagegen oft eine Störung der Retention (von Stickstoff, Schwefel, Phosphor der Nahrung), in schwereren Fällen sogar eine negative Bilanz beobachtet werden konnte. Für den Kalk schien diese Verminderung der Retention bei Infektionen sogar die Regel zu sein.

Was wir über Anomalien des Stoffwechsels beim magendarmkranken Kinde an gesicherten Kenntnissen besitzen, bezieht sich lediglich auf alimentäre Schädigungen. (Ernährungsstörungen ex alimentatione.)

Der Charakter derselben ist gegeben durch die Art ihres Entstehens. Es handelt sich um Schädigungen, die durch längere Zeit andauernde Einwirkung einer oder mehrerer Nahrungskomponenten bedingt sind. Durch sie wird eine an und für sich geringfügige Veränderung des Stoffwechsels verursacht, die sich leicht ausgleichen würde, wenn die schädlichen Einflüsse sich nicht dauernd wiederholen würden. Erst ganz allmählich bildet sich jener Zustand aus, den wir „chronische Ernährungsstörung“ nennen.

Die Frage, inwieweit die einzelnen Untersuchungskomponenten sich durch Ueberschuß oder Mangel am Zustandekommen von Stoffwechselstörungen beteiligen, kann durch unser heutiges Wissen noch nicht endgültig beantwortet werden. Von einzelnen Nahrungsbestandteilen wissen wir nur aus klinischen Erfahrungen, daß sie auf den Stoffwechsel einen schädigenden Einfluß haben können. So ist es bekannt, daß die Eiweißüberernährung für den Säuglingsorganismus nicht gleichgültig ist, obwohl im Stoffwechselversuch von Keller (118) eine Schädigung durch übermäßige Eiweißzufuhr nicht nachgewiesen werden konnte. Ebenso wird eine zu geringe Eiweißzufuhr von schweren Folgen für den Säuglingsorganismus begleitet. Wenigstens scheint die einseitige Mehlernährung, d. h. eine durch längere Zeit fortgesetzte Ernährung mit Vegetabilien ohne Milch, unter anderem dadurch die deletärste und am schwersten reparable Stoffwechselstörung nach sich zu ziehen, daß hier dem Kinde zu geringe Mengen Eiweiß und diese noch in schwer resorbierbarer Form (cf. Heubner und Rubner, S. 416) zugeführt werden.

Inwieweit Ueberschuß oder Mangel an anorganischen Bestandteilen oder Wasser den Stoffwechsel beeinflussen, können wir noch nicht einmal mit Sicherheit aus klinischen Beobachtungen ersehen.

Am besten studiert sind die Schädigungen, die eine dauernde Ueberernährung mit Fett für den Säuglingsorganismus zur Folge hat. Da diese im engen Zusammenhange mit der Frage der „Azidose“ steht, insofern, als letztere in der Mehrzahl der Fälle durch das Fett verursacht wird, so wollen wir hier das besprechen, was wir von der Azidose bei Säuglingen wissen und im Anschluß daran die für den Organismus daraus resultierenden Schädigungen erörtern.

Wenn wir uns vergegenwärtigen, auf welchem Wege eine Azidose, d. h. eine vermehrte Säuerung des Organismus zustande kommen kann, so sind zwei Möglichkeiten gegeben. Entweder handelt es sich um eine vermehrte Säureproduktion (absolute Azidose) oder die Menge der dem Organismus zur Verfügung stehenden Alkalien ist vermindert [relative Azidose[1])].

In jedem Falle ist eine gesteigerte Ammoniakausscheidung durch die Nieren die Folge. Bei vermehrter Säureproduktion werden die gebildeten Säuren zwar primär an fixe Alkalien gebunden, jedoch tritt, da dieselben zumeist nicht ausreichen, sekundär eine gesteigerte Ammoniakausscheidung auf. Im zweiten Falle erfolgt, da der Organismus seinen Alkalibestand zu schonen bestrebt ist, die Steigerung der Ammoniakausscheidung durch den Urin primär. Das Verhalten des Ammoniaks und der fixen Alkalien in beiden Fällen ist demnach folgendes:

Ausscheidung im Urin.

	Absolute Azidose	Relative Azidose
fixes Alkali . . .	vermehrt	vermindert
Ammoniak . . .	vermehrt	vermehrt

Von prinzipieller Bedeutung für die Art der auftretenden Azidose ist der Ort, an dem sie zustande kommt. Werden Säuren vom Darm aus resorbiert oder im intermediären Stoffwechsel gebildet, so haben wir das Bild der absoluten Azidose vor uns (Diabetes, experimentelle Säureintoxikation); werden Säuren aber schon im Darm durch Alkali der Nahrung oder des Körpers neutralisiert, oder wird auf andere Weise (z. B. Diarrhöen) fixes Alkali dem Körper entzogen, so resultiert die relative Azidose.

In den folgenden Betrachtungen werden wir nun zu entscheiden haben, welcher Typus der Azidose bei Ernährungsstörungen der Kinder eine Rolle spielt.

Die Untersuchungen über die Azidose beim magendarmkranken Kinde nehmen ihren Ausgangspunkt von der von Keller (139) zuerst festgestellten Tatsache, daß im Harn solcher Säuglinge die Ausscheidung von Ammoniak entweder dauernd oder vorübergehend vermehrt ist.

Was die Ausscheidung von Ammoniak bei gesunden Kindern im ersten Lebensjahre anlangt, so liegen noch spärliche Untersuchungen vor. Bei Neugeborenen und Kindern der allerersten Lebenszeit fand Sjöqvist (192) einen Ammoniakkoeffizienten[2]) von 7,8—9,6 %. Gesunde, gut

1) Wir halten an dem Ausdruck „relative Azidose" fest, trotzdem neuerdings versucht worden ist, ihn durch den Ausdruck „Alkalopenie" zu ersetzen. Wir sind nämlich der Meinung, daß es nicht auf den Namen, sondern auf den Begriff ankommt, und überlassen überflüssige Aenderungen der Nomenklatur denen, die den Namen für wichtiger halten als das, was sie mit ihm ausdrücken wollen.

2) d. h. Ammoniakstickstoff in % des Gesamtstickstoffs.

gedeihende Brustkinder sind bezüglich ihrer NH_3-Ausscheidung wenig untersucht worden. Die meisten vorliegenden Daten beziehen sich auf kranke Individuen. Die wenigen Zahlen, die Pfaundler (153) angibt, bewegen sich zwischen 6,4—15,3 %; ein von Camerer (156) untersuchtes 6 Monate altes Kind schied 8 % NH_3 aus. Bei einem künstlich genährten gesunden Kinde Camerer's (152) betrug der NH_3-Koeffizient 5 %.

Keller untersuchte nur magendarmkranke Kinder. Bei diesen fand er fast durchweg entweder dauernd oder zeitweise abnorm hohe Ammoniakwerte bis 52 % des Gesamtstickstoffs. Bei der Deutung dieses Befundes kam die Frage in Betracht, ob die Steigerung der Ammoniakausfuhr vielleicht doch kein Symptom einer Azidose, das Ammoniak kein Säureindikator sei, sondern ob nicht infolge Insuffizienz der Leber die Harnstoffsynthese gestört sei. Letztere Auffassung erhielt sogar eine Stütze durch histologische Untersuchungen von Thiemich (193), Terrien (205), Lesné u. Merklen (206) u. A., welche den Nachweis von Leberdegeneration bei magendarmkranken Kindern erbracht hatten. Mit der Entscheidung dieser Frage beschäftigen sich die Versuche van den Bergh's (194). Ausgehend von der Vermutung, daß eine erhöhte renale Ammoniakausscheidung, die auf einer Azidose beruhe, auf Verabreichung von fixem Alkali zurückgehen, als Folgeerscheinung einer mangelhaften Harnstoffsynthese jedoch durch fixes Alkali unbeeinflußt bleiben müsse, hatte van den Bergh magendarmkranken Säuglingen Natrium bicarbonicum zugeführt. Der Erfolg war der, daß die Ammoniakausscheidung stark, zum Teil sogar bis auf 0 heruntergedrückt wurde. In einer anderen Versuchsreihe konnte Keller (120) zeigen, daß bei Verabreichung von fixem Alkali an magendarmkranke Kinder nicht nur die Ammoniakausscheidung sank, sondern pari passu die Harnstoffexkretion anstieg. Des weiteren hatte Keller (53) die Fähigkeit der magendarmkranken Säuglinge, Harnstoff zu bilden, dadurch zu erweisen gesucht, daß er ihnen kohlensaures Ammoniak (3/4—1 g) per os zuführte. Wäre die harnstoffbildende Funktion des Organismus gestört gewesen, so hätte die Zufuhr des Ammoniaksalzes eine Ammoniämie mit konsekutiver Steigerung der Ammoniakausscheidung durch die Nieren herbeiführen müssen. Diese erfolgte aber nicht, sondern die Harnstoffausscheidung stieg unter dem Einfluß des Ammoniakkarbonats an, ein Beweis für die Intaktheit der harnstoffbildenden Funktion des Körpers. Auch per os verabfolgte Amidosäuren (Glykokoll, Asparagin und Leuzin) werden, wie Keller (195) ebenfalls nachwies, im intermediären Stoffwechsel des magendarmkranken Kindes größtenteils zu Harnstoff umgewandelt.

Die Auffassung von der Intaktheit der harnstoffbildenden Funktion des Körpers wird von Pfaundler (153) bekämpft. Auf Grund seiner Untersuchungen glaubt er sich berechtigt, die erhöhte Ammoniakausscheidung bei einem Teil der magendarmkranken Kinder (bei denen es sich um eine Leberdegeneration handelt) als Folge einer Ammoniakstauung und diese als den Ausdruck einer versagenden Harnstoffsynthese zu betrachten. Es war ihm nämlich gelungen nachzuweisen, daß die post-

mortale Fähigkeit von Lebern magendarmkranker Kinder, Salizylaldehyd zu Salizylsäure zu oxydieren, erheblich gegen die Norm herabgesetzt ist. Der an Leichenmaterial erhobene Befund der verminderten Oxydationsenergie der Leber für Salizylaldehyd und das Vorhandensein von Leberdegenerationen bei magendarmkranken Kindern genügen aber nicht, um eine gestörte Harnstoffsynthese zu beweisen. Die erwähnten Versuche van den Bergh's und Keller's, deren Stichhaltigkeit Pfaundler nicht mit Erfolg in Frage ziehen konnte, und der Vergleich mit Erwachsenen, bei denen die Harnstoffbildung selbst bei schwersten Leberaffektionen zumeist ungehindert vor sich geht (Weintraud, Münzer), beweisen vielmehr, daß wir die gesteigerte Ammoniakausscheidung im Urin magendarmkranker Kinder nicht als die Folge einer Ammoniakstauung durch mangelhafte Harnstoffbildung, sondern das Ammoniak als Indikator und Neutralisationskörper von Säuren auffassen müssen.

Nachdem Keller bei chronisch magendarmkranken Kindern fast stets eine Steigerung der Ammoniakausscheidung festgestellt und Kolsky (196) die Beobachtung gemacht hatte, daß dieselbe im allgemeinen von dem Befinden des Kindes abhängig sei, erhob sich die weitere Frage, ob sich auf die Ammoniakausscheidung alimentäre Einflüsse geltend machen, und welche Nahrungsbestandteile im Sinne einer Ammoniakvermehrung auf den Stoffwechsel wirken. Die Antwort auf diese Frage geben Versuche von A. Czerny und A. Keller (197), die eindeutig zeigten, daß es von den Nahrungsbestandteilen lediglich das Fett ist, das die Vermehrung der Ammoniakausscheidung herbeiführt. Von den diesbezüglichen Versuchen seien hier nur einige angeführt:

	Harnmenge	Gesamt-N	N im Ammoniak		Die Nahrung enthält:		
			Menge	Prozent d. Gesamt-N	Eiweiß	Fett	
	ccm	mg	mg		%	%	
			Fall II (2 Mon.).				
25. März	460	2543,8	128,8	5,1	3,4	0,1	abgerahmte Milch
28. „	460	2704,8	83,72	3,1	3,4	0,1	
30. „	530	2893,8	44,52	1,5	3,4	0,1	
31. „	395	2433,2	44,24	1,8	3,4	0,1	
2. April	585	2866,5	65,52	2.3	3,4	0,1	
3. „	510	2677,5	55,08	2,7	3,4	0,1	
3. März	225	315	53,55	17,0	0,86	3,6	Sahne
6. „	260	364,0	87,36	24,0	0,86	3,6	
10. „	440	662,2	104,72	15,8	0,86	3,6	
13. „	376	500,08	168,45	33,7	0,9	5,7	
17. „	318	601,02	133,56	22,3	0,9	5,7	
21. „	500	735	131	15,0	0,9	5,7	
9. April	550	654,5	100,1	15,2	0,9	5,9	Sahne
10. „	515	721	108,15	15,0	0,9	5,9	
11. „	430	421,4	84,28	20,0	0,9	5,9	
13. „	420	441,0	70,56	16,1	0,9	5.9	

	Harnmenge	Gesamt-N	N im Ammoniak		Die Nahrung enthält:	
			Menge	Prozent d. Gesamt-N	Eiweiß	Fett
	ccm	mg	mg		%	%
			Fall V (8 Mon.).			
28. Mai	755	1744,1	63,42	3,6	1,1	0,03
29. „	530	1576,75	59,36	3,7	1,1	0,03
30. „	630	2063,7	52,78	2,5	1,1	0,03
			Fall VI (2 Mon.).			
28. Mai	465	830	26,04	3,1	1,1	0,03
29. „	515	594,8	25,24	4,2	1,1	0,03
30. „	505	642,8	21,7	3,4	1,1	0,03

(Fett 0,03: abgerahmte Milch + täglich 25 g Milchzucker)

Es waren demnach nach Keller zwei Momente, die die Ammoniakausscheidung beeinflussen: 1. der Fettgehalt der Nahrung und 2. der Zustand des Kindes. Denn auch bei niedrigem Fettgehalt der Nahrung war von ihm in manchen Fällen eine gesteigerte Ammoniakausscheidung gefunden worden (154). Erwähnenswert sind auch die Versuche Keller's (118), aus Aziditätsbestimmungen im Urin magendarmkranker Kinder einen Anhalt für die Azidoes zu gewinnen. Aziditätsbestimmungen nach Lieblein, ausgeführt im Urin bei fettarmer und fettreicher Nahrung, bei niedriger und hoher Ammoniakausscheidung, ergaben jedoch keine gleichsinnigen Schwankungen der Azidität. Dieselbe verhielt sich scheinbar regellos; sie war nicht immer hoch in Fällen, in denen das Vorhandensein einer Azidose erwartet werden durfte. Es bewiesen daher die Versuche, daß eine Ausscheidung freier Säuren im Urin magendarmkranker Kinder nicht erfolgte, sondern daß stets genügende Mengen Ammoniak disponibel gemacht werden, um sie neutralisiert aus dem Körper zu eliminieren.

Während in den Arbeiten Keller's noch die Meinung vorherrschend war, daß die Azidose und mit ihr die vermehrte Ammoniakausscheidung durch Resorption und Zirkulation abnormer, vermutlich im Darme entstehender Säuren bedingt sei, vollzog sich allmählich in den Anschauungen über die Azidose eine Wandlung, indem die bisher vertretene Auffassung derselben als „absolute Azidose“ in den Hintergrund trat. In Anbetracht der bereits von Keller (120) vermuteten und jetzt von Steinitz (138) bewiesenen Entziehung von Alkali durch den Darm wurde die Azidose als „relative“ charakterisiert. Die Versuche, die dies bewiesen, sind an anderer Stelle (S. 422) bereits ausführlich mitgeteilt. Es geht aus ihnen mit Sicherheit hervor, daß eine Steigerung der Ammoniakausfuhr im Urin, welche durch fettreiche Milch alimentär verursacht wird, durch Entziehung fixer Alkalien durch den Darm erklärt werden kann. Im Sinne einer vermehrten Säuerung des Organismus wirkt allerdings auch die unter dem Einfluß von Milchfett entstehende vermehrte Ausscheidung von Phosphorsäure, die gleichfalls (S. 437) bereits erwähnt ist.

Ob nicht daneben doch in den intermediären Stoffwechsel und in den Urin abnorme, unverbrannte organische Säuren übergehen und die Azidose des magendarmkranken Säuglings steigern, steht noch dahin.

Keller konnte derartige Säuren nicht auffinden. Ihre Existenz ist aber a priori nicht von der Hand zu weisen; denn daß das magendarmkranke Kind sich in einem Zustande herabgesetzter Oxydationsfähigkeit seiner Gewebe befindet, scheint sicher zu sein. Wenigstens fand Pfaundler die oxydative Kraft der Leber für Salizylaldehyd postmortal vermindert, und Freund (165) konnte bei Verfütterung von Benzol an magendarmkranke Säuglinge eine gegen die Norm herabgesetzte Ausscheidung von Phenol feststellen. Allerdings beweist die herabgesetzte Fähigkeit, Salizylaldehyd oder Phenol zu oxydieren, noch nicht die allgemeine Schwächung des Organismus bezüglich seiner Kraft, organische Substanzen bis zu ihren Endprodukten zu verbrennen, und gerade die von Freund resp. Keller gefundene Tatsache, daß bei magendarmkranken Kindern die Menge des neutralen Schwefels resp. der organischen Phosphorverbindungen nicht vermehrt ist, spricht nicht dafür, daß die Stoffwechselstörung zu einer Herabsetzung der allgemeinen Oxydationsenergie geführt hat.

Fassen wir unsere Erfahrungen über das Wesen und die Bedeutung der Azidose für das chronisch magendarmkranke Kind kurz zusammen: Es handelt sich um eine relative Azidose, deren Ausdruck die gesteigerte renale NH_3-Ausscheidung ist. Das Primäre ist die vermehrte Alkaliausscheidung durch den Darm, die durch das Fett der Nahrung verursacht ist. Das Fett führt insofern zu abnormen Vorgängen im Magendarmkanal, als es die Abscheidung von Alkalien in den Darm fördert. Dieselben verlassen als solche oder als Seifen den Körper. Daneben müssen sie aber auch zur Neutralisation von vermehrten Phosphorsäuremengen dienen, deren Ursprung die gleichfalls gesteigerte Umsetzung von Fett und Kalkphosphat zu Kalkseifen ist.

Die Bedeutung der relativen Azidose für das Zustandekommen chronischer Ernährungsstörungen bei Säuglingen beruht in dem Alkaliverlust. Zum Wachstum und Gedeihen des kindlichen Organismus ist eine Alkaliretention gerade ebenso wichtig wie die Retention von Stickstoff, Phosphor oder der anderen Mineralbestandteile. Wird diese hintangehalten oder erfolgt Alkaliverlust, so kann der Körperbestand nicht vermehrt oder bewahrt bleiben. Es tritt bei dem Bestreben des Organismus, seine relative Zusammensetzung konstant zu erhalten, unter diesen Umständen Körpergewichtsstillstand oder Verlust an Körpergewebe ein, und da ein Längenwachstum des Körpers auch dann erfolgt, wenn das Körpergewicht nicht nur nicht zu-, sondern sogar abnimmt, resultiert schließlich das Krankheitsbild der auf alimentärem Wege zustande gekommenen Atrophie.

Die eben auseinandergesetzte Theorie der Entstehung von atrophischen Zuständen bei Säuglingen auf alimentärer Basis steht in gutem Einklang mit den klinischen Erfahrungen. Wir sehen Atrophie entstehen, ohne daß infektiöse oder toxische Erkrankungen vorausgehen; lediglich durch die ungeeignete Ernährung, das Zuviel an Fett, werden die Kinder atrophisch. Weder Durchfälle, Erbrechen oder irgend welche Allgemeinerscheinungen brauchen in dem Symptomenbilde aufzutreten, und doch

erfolgt (bei genügender Kalorienzufuhr und ausreichender Stickstoffresorption) dauernder Gewichtsstillstand oder Gewichtsabnahme bis zu jenen extremen Graden, in denen oft sekundäre Infektionen das klinische Krankheitsbild trüben. Und andererseits können wir aus den Erfolgen, die uns eine zielbewußte Therapie gewährleistet, eine Stütze für die Theorie der Entstehung der Atrophie gewinnen. Die Malzsuppe- und die Buttermilchernährung verdanken die häufig vorzüglichen Resultate lediglich der Tatsache, daß sie fettarme Ernährungen sind, in denen das durch den Wegfall des Fettes entstandene Defizit an kalorischem Wert durch gut assimilierbare Kohlehydrate in genügender Menge ersetzt ist.

Der schädliche Einfluß des Fettes auf den Stoffwechsel des Säuglings wird übrigens neuerdings auch von anderer Seite gewürdigt. Salge (97) ist auf Grund klinischer Erfahrungen zu dem Resultat gelangt, daß von einer großen Reihe magendarmkranker Kinder Fett, selbst das Fett der Frauenmilch, nicht vertragen werde. Die theoretische Begründung dieser seiner Beobachtung geht aber bei ihm von einem anderen Gesichtspunkte aus. Er glaubt nämlich, daß es Bakterien sind, die den Fettstoffwechsel des Säuglings spezifisch beeinflussen und bei der Genese der Ernährungsstörungen, speziell des akuten toxischen Enterokatarrhs, eine ätiologische Rolle spielen. Bei dem Enterokatarrh, der klinisch durch Entleerung zahlreicher saurer wässriger Stühle und eine Reihe schwerer nervöser Symptome (Intoxikation) ausgezeichnet ist, fand Salge im Stuhle stets den von Finkelstein (und Moro) entdeckten Bacillus acidophilus, der sich nur unwesentlich von dem „blauen" Bazillus des normalen Frauenmilchstuhles unterscheidet. Dieser Bazillus wächst nach Salge auf einem fetthaltigen Nährboden besser als auf gewöhnlicher Nährbouillon. Beispielsweise wuchert er üppig auf einem Nährboden, der oleinsaures Natrium enthält; er zersetzt dabei das fettsaure Salz unter Bildung niedriger Fettsäuren, der Propion-, Butter-, Essig- und Ameisensäure. Toxische Wirkungen zeigt er weder als solcher, noch nach Autolyse seines Körpers. Salge denkt deshalb daran, daß das eingeführte Nahrungsfett primär durch Infektion mit dem Bacillus acidophilus einer abnormen bakteriellen Zersetzung unterliegt, und daß die Produkte dieser Zersetzung einmal den Darm entzündlich reizen, dann aber durch ihre Säurenatur dem Körper fixes Alkali entziehen.

Ohne zu den Befunden Salge's Stellung zu nehmen, wollen wir nur kurz hervorheben, daß es uns nicht angängig scheint, die in vitro erhobenen Resultate auf den lebenden Organismus zu übertragen. Denn wenn man ein fettsaures Salz mit einer Bouillonkultur von Bac. acidophilus mischt, das Ganze einige Tage stehen läßt und schließlich eine Zersetzung des Fettes in niedere Fettsäuren findet, so hat man nicht das Recht, den gleichen Vorgang im lebenden Organismus anzunehmen.[1])

1) Wir verweisen auf den analogen Einwurf, den Heubner (129) anläßlich der Diskussion über die Resorbierbarkeit des Mehles gegen die Reagensglasversuche Schloßmann's (14) erhoben hat.

Uebrigens scheinen uns auch die klinischen Mitteilungen Salge's (199), aus denen der akut schädigende Einfluß des Fettes auf das Allgemeinbefinden hervorgehen soll, nicht über jeden Einwurf erhaben. Wenigstens lassen die angeführten Krankengeschichten es nicht mit Sicherheit erkennen, daß es das Fett (der Frauenmilch) gewesen ist, welches die Verschlechterung des Zustandes der Kinder hervorgerufen hat.

Daß es bei Kindern mit toxischem Enterokatarrh zu einer Azidose kommt, ist durch einwandsfreiere Untersuchungen festgestellt. Langstein und Meyer (200) fanden, daß die Fäzes akut an Enterokatarrh erkrankter Kinder bedeutend mehr flüchtige Fettsäuren enthalten als die Stühle normaler oder chronisch kranker Säuglinge.

Die 24stündige Stuhlmenge gesunder Säuglinge hatte eine Azidität von höchstens 30 ccm $^1/_{10}$ Normallauge; die gleichen Werte bei Säuglingen mit Enterokatarrh betrugen bis 100 ccm $^1/_{10}$ Normallauge.

Es zeigen also die Säuglinge, die an akuten Ernährungsstörungen erkrankt sind, ähnlich wie die chronisch kranken, eine Alkalientziehung durch die vermehrten Fettsäuren der Fäzes. Es treten aber bei ihnen noch zwei andere Faktoren hinzu, die ihren Stoffwechsel alterieren: der Hunger und die Störung des Kohlehydratstoffwechsels.

Die Störung des Kohlehydratstoffwechsels, die ihren Ausdruck in der von Langstein und Steinitz (131a) gefundenen Ausscheidung von Laktose resp. Galaktose durch den Urin findet, und der Hunger zwingen das an Enterokatarrh erkrankte Kind, zeitweilig seinen kalorischen Bedarf lediglich durch Eiweiß und Fett zu decken. Die Folge davon ist eine intermediäre Azidose, die ihrerseits eine vermehrte Ammoniak- und Azetonausscheidung durch den Urin bedingt.

Die einseitige Ernährung mit Mehl charakterisiert sich im Gegensatz zu der eben besprochenen einseitigen Ernährung mit Fett als Stoffwechselstörung, bei der die Schädigung nicht durch einen Ueberschuß des Nahrungsbestandteiles, sondern durch einen Mangel an zum Gedeihen notwendigen Substanzen zustande kommt. Wir haben schon darauf hingewiesen, daß die Mehlsuppen, die Säuglingen oft wochen- oder monatelang ohne Milchzusatz verabreicht werden, in der üblichen Zubereitung einen außerordentlich geringen Stickstoffgehalt haben. Keller (204) berechnet den N-Gehalt einer Weizenmehlsuppe zu 0,06 %. Seine Stoffwechseluntersuchungen haben ferner gezeigt, daß „Mehlkinder" besonders reichlich Stickstoff im Kot ausscheiden und sich im Zustande einer negativen N-Bilanz befinden. Es besteht also bei Mehlernährung die Gefahr einer Stickstoffunterernährung. Aber diese Gefahr ist, wie Keller weiter ausführt, nicht die einzige. Die einfachen Mehle enthalten alle so wenig Chlor und Natrium, daß sie keineswegs imstande sind, den Bedarf des Säuglingsorganismus an diesen Stoffen zu decken. Da nun von Müttern das Salzen der Mehlsuppen, wenigstens hierzulande, meist unterlassen wird, so gesellt sich zu der Stickstoffunterernährung ein Chlorhunger,

der nach Keller so hohe Grade erreichen kann, daß die Chlorausscheidung durch den Urin völlig sistiert. Beide Vorgänge, der Eiweiß- wie der Chlorhunger, beteiligen sich wohl am Zustandekommen der Stoffwechselstörung, die sich sowohl durch ihre klinischen Symptome wie durch den Effekt der therapeutischen Beeinflußbarkeit von den übrigen alimentären Magendarmerkrankungen gut abtrennen läßt.

Eine andere Stoffwechselanomalie, welche fast ausschließlich bei Kindern im Alter zwischen 6 und 24 Monaten zu beobachten ist, ist die sogenannte Barlowsche Krankheit, die als eine eigene Form des Skorbuts bezeichnet werden muß. Die Berechtigung, diesen Krankheitszustand als eine Stoffwechselanomalie aufzufassen, ergibt sich aus der Tatsache, daß das Auftreten der Krankheit von der Art der Ernährung abhängig ist und durch Wechsel derselben zur Heilung gebracht werden kann. Es liegen noch keine Untersuchungen vor, die es ermöglichen, die Pathogenese der Barlowschen Krankheit klarzustellen. Alle in der Literatur niedergelegten Beobachtungen beschränken sich darauf festzustellen, bei welcher Ernährung Skorbut auftritt und bei welcher er zur Heilung gelangt oder nicht. Die Erfahrungen lassen sich dahin resümieren, daß die Barlow'sche Krankheit fast ausschließlich künstlich genährte Kinder betrifft. Sie kommt nach sehr verschiedenartiger Ernährung zur Beobachtung. Das gemeinschaftliche Merkmal dieser Fälle beruht darin, daß es sich um eine lange Zeit verabreichte gleichartige und erheblich denaturierte Nahrung handelt. Für die Richtigkeit der Auffassung, daß durch das Denaturieren Veränderungen der Nahrung herbeigeführt werden, welche den Skorbut auslösen, spricht die Erfahrung, daß ein Uebergang zu frischer roher oder kurz aufgekochter Milch und frischen Vegetabilien die Krankheitssymptome sofort zum Verschwinden bringt. Die Denaturierung der Nahrung kann aber allein nicht als Ursache des Skorbuts betrachtet werden, da nur ein verschwindend kleiner Bruchteil der Kinder, die denaturierte Nahrung erhalten, an Skorbut erkrankt. Es bleibt deshalb nur die Annahme einer besonderen Disposition übrig.

Aus unseren Ausführungen geht hervor, daß auf dem Gebiete der Stoffwechsellehre des Kindes noch zahlreiche Fragen der Bearbeitung und Beantwortung bedürfen. Immerhin ist durch die vorliegenden Ergebnisse der Weg gekennzeichnet, auf welchem die Stoffwechselstörungen einer exakten Forschung zugänglich zu sein scheinen. Erst wenn unsere Kenntnisse von dem Wesen der durch Fett, Eiweiß, Kohlehydrate, Wasser und Salze bedingten Stoffwechselanomalien so groß sein werden, daß uns in jedem Einzelfalle eine genaue Analyse aller Symptome möglich sein wird, wird es an der Zeit sein, das Endziel der modernen Pädiatrie ins Auge zu fassen: den Aufbau einer auf wissenschaftlicher Basis gegründeten Ernährungsdiätetik und Ernährungstherapie.

Literatur.

1. W. Camerer, Die künstliche Ernährung der Säuglinge. Arch. Kind. **2.** 447.
2. A. Czerny u. A. Keller, Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie. Wien. S. 85ff.
3. W. Camerer u. Söldner, Die chemische Zusammensetzung des Neugeborenen. Zt. Biol. **39.** 173. **40.** 529, **43.** 1. — Dieselben, Die Aschenbestandteile des neugeborenen Menschen und der Frauenmilch. Zt. Biol. **44.** 61.
4. W. Ohlmüller, Ueber die Abnahme der einzelnen Organe bei an Atrophie gestorbenen Kindern. Zt. Biol. **18.** 78. 1882.
5. P. Sommerfeld, Zur Kenntnis der chemischen Zusammensetzung des kindlichen Körpers im ersten Lebensjahre. Arch. Kind. **30.** 253.
6. F. Steinitz, Ueber den Einfluß von Ernährungsstörungen auf die chemische Zusammensetzung des Säuglingskörpers. Jb. Kindhk. **59.** 447.

6a. F. Steinitz u. R. Weigert, Ueber den Einfluß einseitiger Ernährung mit Kohlenhydraten auf die chemische Zusammensetzung des Säuglingskörpers. Hofmeisters Beitr. **6.** 206.

7. A. Schloßmann u. E. Moro, Die Ernährung des Erwachsenen mit Kuh- und mit Frauenmilch. Zt. Biol. **45.** 261.
8. G. Bunge, Ueber die Aufnahme des Eisens in den Organismus des Säuglings. Zt. phys. Ch. **13.** 399. — Derselbe, Weitere Untersuchungen über die Aufnahme des Eisens in den Organismus des Säuglings. Zt. phys. Ch. **16.** 173. **17.** 63.
9. P. Philippson, Ueber den Eisengehalt der Leberzellen bei Neugeborenen und Kindern im ersten Lebensjahre. Inaug.-Dissert. Breslau 1904.
10. G. Ritter v. Rittershain, Das Mundsekret der Neugeborenen und jüngeren Säuglinge. Jahrb. f. Physiol. u. Pathol. d. Kindes. **1868.** S. 131ff.
11. Schiffer, Ueber die saccharifizierenden Eigenschaften des kindlichen Speichels. B. klin. W. **1872.** Nr. 29.
12. J. Korowin, Zur Frage über Assimilation der stärkehaltigen Speise bei Säuglingen. Jb. Kindhk. **8.** (N. F.) 380.
13. P. Zweifel, Untersuchungen über den Verdauungsapparat von Neugeborenen. Berlin 1874.
14. A. Schloßmann, Ueber die mutmaßlichen Schicksale des Mehles im Darme junger Säuglinge. Jb. Kindhk. **47.** 116.
15. F. Schilling, Zur Sekretion der Speicheldrüsen, insbesondere der Gland. submaxillaris, im Säuglingsalter. Jb. Kindhk. **58.** 518.
16. A. Epstein, Ueber Magenausspülungen bei Säuglingen. Arch. Kind. **4.** 325.
17. L. de Jager, Die Verdauung und Assimilation des gesunden und kranken Säuglings nebst einer rationellen Methode zur Säuglingsernährung. Berlin 1898.
18. M. u. H. Labbé, Du chimisme gastrique normal chez les nourissons. Les modifications dans le rachitisme et au cours des entérites. Rev. mens. des mal. de l'enf. **15.** 401.
19. Sotow, Bestimmung der Salzsäure nach der Methode von Hayem und Winter im Magen von Säuglingen. Dissert. St. Petersburg 1893. Zit. nach Lit. Nr. 33.
20. Th. Escherich, Die normale Milchverdauung des Säuglings. Jb. Kindhk. **27.** 100.
21. J. W. Troitzky, Die Verdauung im Magen bei kleinen Kindern und die therapeutische Bedeutung der Ausspülungen desselben. Jb. Kindhk. **32.** 339.
22. Moncorvo, Sur les troubles dyspeptiques dans l'enfance et sur leur diagnostique par la recherche clinique du suc gastrique. Paris 1889.

23. L. Bauer u. E. Deutsch, Das Verhalten der Magensäure, Motilität und Resorption bei Säuglingen und Kindern unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Jb. Kindhk. **48**. 22.
24. J. Cassel, Zur Kenntnis der Magenverdauung bei Atrophia infantum. Arch. Kind. **12**. 175.
25. Thiercelin, De l'infection gastrointestinale chez l'enfant nouveau-né. Thèse de Paris 1894. Zit. nach Lit. Nr. 33.
26. L. Wohlmann, Ueber die Salzsäureproduktion des Säuglingsmagens im gesunden und kranken Zustande. Jb. Kindhk. **32**. 297.
27. van Puteren, Ueber die Physiologie der Magenverdauung bei Brustkindern. Dissert. St. Petersburg 1889. Zit. nach Lit. Nr. 33.
28. H. Leo, Ueber die Funktion des normalen und kranken Magens und die therapeutischen Erfolge der Magenausspülung im Säuglingsalter. B. klin. W. **1888**. Nr. 49.
29. A. Cohn, Gibt es eine Hyperchlorhydrie im Säuglingsalter? Inaug.-Dissertation. Breslau 1898.
30. Clopatt, Contribution à l'étude du chimisme stomacal chez les nourissons. Rev. méd. **12**. 249.
31. Einhorn, zit. nach Lit. Nr. 33.
32. O. Heubner, Ueber das Verhalten der Säuren während der Magenverdauung des Säuglings. Jb. Kindhk. **32**. 27.
33. Th. v. Hecker, Ueber die Funktionen des kindlichen Magens bei Verdauungskrankheiten. Jb. Kindhk. **56**. 657.
34. H. Wolf u. J. Friedjung, Zur Würdigung der Magenverdauung im Säuglingsalter. Arch. Kind. **25**. 161.
35. Adolph H. Meyer, Zur Kenntnis der Magensaftsekretion der Säuglinge. Arch. Kind. **35**. 79.
36. Oddo u. de Luna, L'hyperchlorhydrie au premier âge. Soc. méd. des hôpitaux. **1896**. Zit. nach Lit. Nr. 18.
37. W. Knöpfelmacher, Hyperchlorhydrie im Säuglingsalter. Wiener klin. W. **1900**. 1188.
38. W. Freund, Ueber Pylorusstenose im Säuglingsalter. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **11**. 300.
39. Th. Escherich, Beitrag zur Pathogenese der bakteriellen Magen- und Darmerkrankungen im Säuglingsalter. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kindhk. **1889**. 106.
40. W. Müller, Zur Kenntnis des Verhaltens von Milch und Kasein zur Salzsäure. Jb. Kindhk. **34**. 439.
41. H. Hamburger, Ueber die Wirkung des Magensaftes auf pathogene Bakterien Ctb. klin. Med. **11**. 425. 1890.
42. Langermann, Untersuchungen über den Bakteriengehalt von auf verschiedene Art und Weise zur Kinderernährung sterilisierter und verschiedentlich aufbewahrter Nahrung, zugleich mit den Ergebnissen über ihr Verhalten im Magen selbst. Jb. Kindh. **35**. 88.
43. A. Czerny, Die Ernährung des Säuglings auf Grundlage der physiologischen Funktionen seines Magens. Prag. med. W. **1893**. 495.
44. Wachsmuth, Ueber die „Schwerverdaulichkeit" der Kuhmilch im Säuglingsalter. Jb. Kindhk. **41**. 174.
45. S. Toch, Ueber Peptonbildung im Säuglingsmagen. Arch. Kind. **16**. 1.
46. Z. Szydlowsky, Beitrag zur Kenntnis des Labenzyms nach Beobachtungen an Säuglingen. Jb. Kindhk. **34**. 411.

47. Th. Escherich, Beiträge zur Frage der kindlichen Ernährung. Jb. Kindhk. **32**. 232.
48. W. N. Okouneff, Die Bedeutung des Labfermentes (des Chymosins) bei den Assimilationsprozessen des Organismus. Wratsch. **1895**. Zit. nach Maly Tch. **25**. 291.
49. W. W. Sawjalow, Zur Theorie der Eiweißverdauung. Pflügers Arch. **85**. 171.
50. G. Rotondi, Ueber die Verdauungswirkung des Labfermentes. Monatsschr. f. Kindhk. **2**. 595.
51. O. Hammarsten, Lehrbuch für phys. Chemie. III. Aufl. S. 383.
52. v. Dungern, Eine praktische Methode, um Kuhmilch leichter verdaulich zu machen. M. med. W. **1900**. 1661. Weitere Literatur bei Th. Oppler, Ueber Säuglingsernährung mit gelabter Vollmilch. Inaug.-Diss. Breslau 1903.
53. A. Keller, Zur Kenntnis der Gastroenteritis im Säuglingsalter. Einfluß der Zufuhr von Ammoniaksalzen auf die Harnstoffausscheidung. Jb. Kindhk. **47**. 187.
53a. W. Jacubowitsch, Von den quantitativen Bestandteilen der Galle bei den Neugeborenen und Säuglingskindern. Jb. Kindhk. **24**. 373.
53b. A. Baginsky u. P. Sommerfeld, Zur Chemie der kindlichen Galle. Arch. Kind. **19**. 321.
54. E. Moro, Untersuchungen über diastatisches Enzym in den Stühlen von Säuglingen und in der Muttermilch. Jb. Kindhk. **47**. 342.
55. Gillet, Des troubles de la sécrétion pancréatique chez les enfants. Zit. nach Jb. Kindhk. **33**. 222.
56. W. F. Jacubowitsch, Zu der Lehre über die Funktion der Verdauungsfermente bei Kindern bei verschiedenen Erkrankungen. Jb. Kindhk. **47**. 195.
57. K. Gregor, Der Fettgehalt der Frauenmilch und die Bedeutung der physiologischen Schwankungen desselben in Bezug auf das Gedeihen der Kinder. Volkmanns klin. Vortr. **1901**. Nr. 302.
57a. P. Reyher, Ueber den Fettgehalt der Frauenmilch. Jb. Kindhk. **61**. 601.
57b. S. Engel, Zur Methodik der Fettbestimmung in der Frauenmilch. Arch. Kind. **43**. 181.
58. M. Blauberg, Experimentelle und kritische Studien über Säuglingsfäzes. Berlin 1897.
59. Hellström, Untersuchungen über Veränderungen in der Bakterienzahl der Fäzes bei Neugeborenen. Arch. Gynäkol. **63**. H. 3. 1901.
60. L. Langstein, Untersuchungen über die Azidität und den Zuckergehalt von Säuglingsstühlen. Jb. Kindhk. **56**. 350.
61. J. Hedenius, Ueber das Schicksal der Kohlehydrate im Säuglingsdarm. Boas Arch. **8**. 379.
62. H. Senator, Ueber das Vorkommen von Produkten der Darmfäulnis bei Neugeborenen. Zt. phys. Ch. **4**. 1.
63. H. Winternitz, Ueber das Verhalten der Milch und ihrer wichtigsten Bestandteile bei der Fäulnis. Zt. phys. Ch. **16**. 460.
64. A. Hirschler, Ueber den Einfluß der Kohlehydrate und einiger anderer Körper der Fettsäurereihe auf die Eiweißfäulnis. Zt. phys. Ch. **10**. 306.
65. A. Rovighi, Die Aetherschwefelsäuren im Harn und die Darmdesinfektion. Zt. phys. Ch. **16**. 20.
66. K. Schmitz, Die Eiweißfäulnis im Darm unter dem Einfluß der Milch, des Kefyrs und des Käses. Zt. phys. Ch. **19**. 378.
67. H. L. Eisenstadt, Ueber die Möglichkeit, die Darmfäulnis zu beeinflussen. Inaug.-Dissert. Berlin 1897.

68. Bienstock, Ueber die Milchfäulnis. Verhinderung der Fäulnis durch Milch. Arch. Hyg. **39**. 390.
69. Th. Escherich, Darmbakterien. Stuttgart 1886.
70. Ph. Biedert, Ueber normale Milchverdauung. Jb. Kindhk. **28**. **344**.
71. Ph. Biedert, Kinderernährung im Säuglingsalter. Stuttgart 1900. S. 54, 57, 214 etc.
72. E. Moro, Morphologische und biologische Untersuchungen über die Darmbakterien des Säuglings. Jb. Kindhk. **61**. 687.
73. A. Baginsky, Ueber Cholera infantum. Arch. Kind. **12**. 1.
74. St. Momidlowski, Ueber das Verhalten des Indikans bei Kindern. Jb. Kindhk. **36**. 192.
75. A. Kast, Ueber die quantitative Bemessung der antiseptischen Leistungen des Magensaftes. Feststchr. zur Eröffnung des N. A. K. Hamburg 1889.
76. E. Stadelmann, Einfluß der Alkalien auf den menschlichen Stoffwechsel. Stuttgart 1890.
77. E. Biernacki, Ueber die Darmfäulnis bei Nierenentzündung und Ikterus nebst Bemerkungen über die normale Darmfäulnis. D. Arch. klin. Med. **49**. 87.
78. B. Mester, Ueber Magensaft und Darmfäulnis. Habilitationsschr. Breslau 1893.
79. K. Schmitz, Die Beziehung der Salzsäure des Magensaftes zur Darmfäulnis. Zt. phys. Ch. **19**. 401.
80. Wasbutzki, Ueber den Einfluß von Magengärungen auf die Fäulnisvorgänge im Darmkanal. Experim. Arch. **26**. 133.
81. Ad. Schmidt, Ueber Funktionsprüfung des Darmes und über die diagnostische Bedeutung der Fäzesgärungen. Kongr. inn. Med. **16**. 571.
82. H. Widerhofer, Die Krankheiten des Magens und Darmes. Gerhardts Handb. d. Kinderkh. **4**. 2.
83. Th. Escherich, Die Bedeutung der Bakterien in der Aetiologie der Magen-Darmerkrankungen der Säuglinge. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderhk. **1898**. 1.
84. J. Raczynski, Dyspepsia intestinalis acida lactatorum. Wien. klin. W. **1903**. 342.
85. Th. Escherich, Beiträge zur antiseptischen Behandlungsmethode der Magen-Darmkrankheiten des Säuglingsalters. Jb. Kindhk. **27**. 126.
86. H. Pusch, Ueber die Gärungsverhältnisse und den Eiweißgehalt der Fäzes gesunder und kranker Kinder im ersten Lebensjahre. Inaug.-Diss. Bonn 1898.
87. F. Callomon, Untersuchungen über das Verhalten der Fäzesgärung bei Säuglingen. Jb. Kindhk. **50**. 369.
88. E. Pfeiffer, Ueber die Verdauung im Säuglingsalter bei krankhaften Zuständen. Jb. Kindhk. **28**. 164.
88a. W. Wernstedt, Ueber ein oxydierendes Ferment als eine Veranlassung des Auftretens grüngefärbter Stühle im Säuglingsalter. Monatsschr. f. Kindhk. **4**. 241.
89. Ad. Schmidt, Ueber Hydrobilirubinbildung im Organismus unter normalen Verhältnissen. Kongr. inn. Med. **13**. 320.
90. E. Schikora, Zur Kenntnis der Gallenfarbstoffe in den Fäzes der Säuglinge. Inaug.-Dissert. Breslau 1901.
91. L. Langstein, Ein Beitrag zur Kenntnis des weißen Säuglingsstuhles. Festschrift f. Salkowski. 1904.
92. O. Neubauer, zit. nach Lit. Nr. 91.
93. R. Quest, Untersuchungen über Darmgase bei Säuglingen mit Tympanites. Jb. Kindhk. **59**. 293.
94. H. Leo, Ueber Tympanites im Säuglingsalter. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderhk. **1899**. 184.

95. A. Czerny, Zur Kenntnis der Gastroenteritis im Säuglingsalter. Intoxikation. Jb. Kindhk. **44**. 15.
96. Lesage, Soc. méd. des hôp. **1898**. Zit. nach Rev. mens. des malad. de l'enf. **17**. 69.
97. B. Salge, Ein Beitrag zur Bakteriologie des Enterokatarrhs. Jb. Kindhk. **59**. 399.
98. A. Köppen, Milchgift und -Vergiftung. Jb. Kindhk. **47**. 372.
99. H. Finkelstein u. Ballin, Die Waisensäuglinge Berlins und ihre Verpflegung im städtischen Kinderasyl. Berlin-Wien 1904. S. 32.
100. L. Spillmann, Le Rachitisme. Paris 1900. p. 242.
101. Durando Durante, Virulenza della Flora batterica intestinale e tossicità fecale nella enteriti infantili. Pediatria. **10**. 169.
102. A. Schütz, Zur Kenntnis der natürlichen Immunität des Kindes im ersten Lebensjahre. Jb. Kindhk. **61**. 122. — Derselbe, Orvosi Ujság. **1904**. Nr. 3.
103. v. Zaremba, Beitrag zur Lehre von den Schutzvorrichtungen des Darmtraktus. Untersuchungen über die entgiftende Funktion des Pankreas. Boas Arch. **6**. 403.
104. E. v. Behring, Tuberkulosebekämpfung. B. klin. W. **1903**. Nr. 11. — Derselbe, Beiträge zur experimentellen Therapie. H. 8. Berlin 1904.
105. Römer, Untersuchungen über die intrauterine und extrauterine Antitoxinübertragung von der Mutter auf ihre Deszendenten. B. klin. W. **1901**. Nr. 46.
105a. Ganghofner u. J. Langer, Ueber die Resorption genuiner Eiweißkörper im Magendarmkanal neugeborener Tiere und Säuglinge. M. med. W. **1904**. Nr. 34.
105b. A. Uffenheimer, Experimentelle Studien über die Durchgängigkeit der Wandungen des Magendarmkanals neugeborener Tiere für Bakterien und genuine Eiweißstoffe. Arch. Hyg. **1906**.
106. B. Salge, Ueber den Durchtritt von Antitoxin durch die Darmwand des menschlichen Säuglings. Jb. Kindhk. **60**. 1.
106a. F. Hamburger u. B. Speck, Biologische Versuche über Eiweißresorption vom Darm aus. Wien. klin. W. **1904**. Nr. 23.
107. W. E. Tschernoff, Untersuchungen der Trockensubstanz des Kotes auf seinen Gehalt an Stickstoff und dessen Schwankungen in den Exkrementen im Zusammenhang mit der Nahrung uud den verschiedenen Krankheiten des kindlichen Organismus. Jb. Kindhk. **28**. 1.
108. J. Lange, Ueber den Stoffwechsel des Säuglings bei Ernährung mit Kuhmilch. Jb. Kindhk. **39**. 216.
109. Michel, L'obstétrique. 1896. 15. März.
110. A. Keller, Phosphor und Stickstoff im Säuglingsorganismus. Arch. Kind. **29**. 1.
111. M. Rubner u. O. Heubner, Die natürliche Ernährung eines Säuglings. Zt. Biol. **36**. 1.
112. Ch. Michel u. Perret, Bullet. de la soc. d'obstétrique de Paris. **1899**. 16. März.
113. M. Rubner u. O. Heubner, Die künstliche Ernährung eines normalen und eines atrophischen Säuglings. Zt. Biol. **38**. 315.
114. N. Berend u. J. Lange, Stoffwechselversuche an dyspeptischen Säuglingen. Jb. Kindhk. **44**. 339.
115. B. Bendix, Ein Stoffwechselversuch beim atrophischen Säugling. Engelmanns Arch. Suppl. **1899**. 206.
116. W. Freund, Chlor und Stickstoff im Säuglingsorganismus. Jb. Kindhk. **48**. 137.
117. W. Freund, Wasser und Salze in ihren Beziehungen zu den Körpergewichtsschwankungen der Säuglinge. Jb. Kindhk. **59**. 421.
118. A. Keller, Zur Frage der Eiweißüberernährung beim Säugling. Ctb. inn. Med. **1898**. Nr. 21.

119. A. Keller, Ueber den Einfluß der Zufuhr von Kohlehydraten auf den Eiweißzerfall im Organismus magendarmkranker Säuglinge. Ctb. inn. Med. **1899**. Nr. 2.
120. A. Keller, Malzsuppe, eine Nahrung für magendarmkranke Säuglinge. Jena 1898.
121. A. Baginsky, Zur Kenntnis der Atrophie der Säuglinge. D. med. W. **1899**. Nr. 18.
122. G. Poppi, Il ricambio materiale nell' atrofia infantile con speciale riguardo al ricambio gassoso. Atti del IV. congr. pediatr. ital. Firenze 1902. p. 106.
123. O. Heubner, Zur Kenntnis der Säuglingsatrophie. Jb. Kindhk. **53**. 35.
124. R. Demme, 12. Jahresbericht des Jenner'schen Kinderspitals. **1875**. S. 18.
125. Ph. Biedert, Neue Nachrichten über das Verhalten des Fettes im Kinderdarm und über Fettdiarrhoe. Jb. Kindhk. **14**. 336.
126. F. v. Szontagh, Beiträge zur künstlichen Säuglingsernährung. Jb. Kindhk. **56**. 341.
127. O. Heubner, Ueber die Ausnutzung des Mehles im Darme junger Säuglinge. B. klin. W. **1895**. Nr. 10.
128. Carstens, Weitere Erfahrungen über die Ausnutzung des Mehles im Darme junger Säuglinge. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kindhk. **1895**. 169.
129. O. Heubner, Säuglingsdarm und Mehlverdauung. Jb. Kindhk. **47**. 134.
129a. Pautz u. Vogel, Ueber die Einwirkung der Magen- und Darmschleimhaut auf einige Biosen und auf Raffinose. Zt. Biol. **32**. 303.
130. R. Orban, Ueber das Vorkommen der Laktase im Dünndarm und in den Säuglingsfäzes. Prag. med. W. **1899**. Nr. 33ff.
130a. F. Voit, Untersuchungen über das Verhalten verschiedener Zuckerarten im menschlichen Organismus nach subkutaner Injektion. D. Arch. klin. Med. **58**. 523.
131. J. Grosz, Beobachtungen über Glykosurie im Säuglingsalter, nebst Versuchen über alimentäre Glykosurie. Jb. Kindhk. **34**. 83.
131a. L. Langstein u. F. Steinitz, Laktase und Zuckerausscheidung bei magendarmkranken Säuglingen. Hofmeisters Beitr. **7**. H. 12. 1906.
131b. F. Hofmeister, Ueber Resorption und Assimilation der Nährstoffe. Ueber die Assimilationsgrenze der Zuckerarten. Experim. Arch. **25**. **240**.
131c. Luzzatto, Untersuchungen über das Verhalten von Laktose und Galaktose bei Hunden. Experim. Arch. **52**. 107.
132. M. Blauberg, Experimentelle Beiträge zur Frage über den Mineralstoffwechsel beim künstlich ernährten Säugling. Zt. Biol. **40**. 1. 1900.
133. M. Blauberg, Ueber den Mineralstoffwechsel beim natürlich ernährten Säugling. Zt. Biol. **40**. 36. 1900.
134. Söldner, Die Salze der Milch und ihre Beziehungen zu dem Verhalten des Kaseins. Inaug.-Dissert. Erlangen 1898.
135. F. Voit, Beiträge zur Frage der Sekretion und Resorption im Dünndarm. Zt. Biol. **29**. 325. 1892.
136. J. Arndt, Das Verhalten der Kalksalze in den Fäzes und im Harn von Säuglingen bei Darreichung gekochter und ungekochter Milch. Inaug.-Dissertation. Breslau 1901.
137. W. Cronheim u. E. Müller, Untersuchungen über den Einfluß der Sterilisation der Milch auf den Stoffwechsel des Säuglings unter besonderer Berücksichtigung der Knochenbildung. Jb. Kindhk. **57**. 45.
138. F. Steinitz, Zur Kenntnis der chronischen Ernährungsstörungen der Säuglinge. Jb. Kindhk. **57**. 689.
139. A. Keller, Zur Kenntnis der Gastroenteritis im Säuglingsalter. Ammoniakausscheidung. Jb. Kindhk. **44**. 25.

140. A. Keller, Zur Kenntnis der chronischen Ernährungsstörungen der Säuglinge. Fettumsatz und Azidose. Monatsschr. f. Kindhk. **1.** 234.
140a. W. Freund, Zur Wirkung der Fettdarreichung auf den Säuglingsstoffwechsel. Jb. Kindhk. **61.** 36.
141. W. Knöpfelmacher, Verdauungsrückstände bei der Ernährung mit Kuhmilch. Wien 1898.
142. P. Müller, Ueber den organischen Phosphor der Frauenmilch- und Kuhmilchfäzes. Zt. Biol. **39.** 451. 1900.
143. W. Knöpfelmacher, Versuche über die Ausnutzung des Kuhmilchkaseins. Jb. Kindhk. **52.** 545.
143a. A. Schloßmann, Ueber Menge, Art und Bedeutung des Phosphors in der Milch und über einige Schicksale desselben im Säuglingsorganismus. Arch. Kind. **40.** 1.
144. W. Camerer jr., Die chemische Zusammensetzung des Neugeborenen. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kindhk. **18.** 201.
145. Fr. Scherer, Die Respiration des Neugeborenen und Säuglings. Jb. Kindhk. **43.** 471.
146. W. Camerer, Der Stoffwechsel des Kindes. Tübingen 1896.
147. H. Cramer, Zur Stoffwechselgleichung beim Neugeborenen. Arch. Kind. **32.**
148. A. Johannessen u. E. Wång, Studien über die Ernährungsphysiologie des Säuglings. Zt. phys. Ch. **24.** 482.
149. Fr. Gaus, Ueber Nahrungsausnutzung bei Neugeborenen. Jb. Kindhk. **55.** 129.
150. W. Camerer, Beitrag zur Erforschung der stickstoffhaltigen Bestandteile des menschlichen Urins, insbesondere der sogenannten Alloxurkörper. Zt. Biol. **35.** 206. 1897.
151. W. Camerer. Zur Analyse des menschlichen Urins. Zt. Biol. **38.** 227. 1899.
152. W. Camerer jr., Beobachtungen und Versuche über die Ammoniakausscheidung im menschlichen Urin, mit Berücksichtigung noch weiterer stickstoffhaltiger Urinbestandteile und Bestimmung der Azidität nach Lieblein. Zt. Biol. **43.** 13.
153. M. Pfaundler, Ueber Stoffwechselstörungen bei magendarmkranken Säuglingen. Jb. Kindhk. **54.** 247.
154. A. Keller, Welche Momente beeinflussen die Ammoniakausscheidung im Harn magendarmkranker Säuglinge? Jb. Kindhk. **48.** 397.
156. W. Camerer, Analysen vom menschlichen Urin. Zt. Biol. **45.** 1.
157. A. Braunstein, Ueber die Harnstoffbestimmung im Harn. Zt. phys. Ch. **31.** 381.
158. W. Camerer, Die stickstoffhaltigen Bestandteile im menschlichen Urin und die sog. Azidose. Monatsschr. f. Kindhk. **2.** 1.
159. v. Oordt, Das Verhältnis von Stickstoff und Kohlenstoff im Säuglingsharn. Zt. Biol. **43.** 46.
160. A. Keller, Phosphorstoffwechsel im Säuglingsalter. Zt. klin. M. **36.** 1. 1898.
161. W. Freund, Zur Kenntnis der chronischen Ernährungsstörungen der Säuglinge. Säuren und Basen im Urin kranker Säuglinge. Monatsschr. f. Kindhk. **1.** 230.
162. F. Steinitz, Ueber den alimentären Einfluß des Fettes auf die renale Ammoniakausscheidung. Ctb. inn. Med. **1904.** 81.
163. A. Keller, Organische Phosphorverbindungen im Säuglingsharn, ihr Ursprung und ihre Bedeutung für den Stoffwechsel. Zt. phys. Ch. **29.** 146.
164. W. Freund, Zur Kenntnis der Schwefelausscheidung bei Säuglingen. Zt. phys. Ch. **29.** 24.
165. W. Freund. Zur Kenntnis der Oxydationsvorgänge bei gesunden und kranken Säuglingen. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kindhk. **18.** 187.

166. C. Zamfiresco, Albuminurie et Indicanurie chez le nouveau-né et le nourrisson avec une étude sur l'urine normale. Thèse de Paris. **1898**.
167. C. Hochsinger, Ueber Indikanurie im Säuglingsalter. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kindhk. **8**. 28.
168. W. Steffen, Beiträge zu Indikanausscheidungen bei Kindern. Jb. Kindhk. **34**. 18.
169. L. Concetti, Ricerche sulla indicanuria nelle malattie infantili. Pediatria. 6. 11.
170. Gehlig, Beobachtungen über Indikanausscheidung bei Kindern, speziell bei kindlicher Tuberkulose. Jb. Kindhk. **38**. 285.
171. Ch. Porak, Rev. mens. de méd. et chir. **1878**. 334. Zit. nach Lit. Nr. 175.
172. B. Skormin, Ueber die verschiedenen Formen des Ikterus im Säuglingsalter. Jb. Kindhk. **56**. 176.
173. Parrot u. Robin, Rev. mens. de méd. et chir. **1879**. 374. Zit. nach Lit. Nr. 175.
174. P. Cruse, Beiträge zur Kenntnis des Icterus neonatorum. Arch. Kind. **1**. 353.
175. W. Knöpfelmacher, Das Verhalten des Gallenfarbstoffes im Harn beim Icterus neonatorum. Jb. Kindhk. **47**. 447.
176. A. Epstein, Ueber die Gelbsucht bei neugeborenen Kindern. Volkmanns Samml. klin. Vortr. Nr. 180.
177. K. Schrack, Ueber Azetonurie und Diazeturie bei Kindern. Jb. Kindhk. **29**. 411.
178. Parrot u. Robin, Etudes pratiques sur l'urine normale des nouveau-nés. Arch. gén. de méd. **187**. 6. Zit. nach Lit. Nr. 179.
179. P. Cruse, Ueber das Verhalten des Harns bei Säuglingen. Jb. Kindhk. **11**. 393.
180. H. Koplik, Dietetic glycosuria in artificiallyfed infants, with cases. Arch. of pediatrics. **9**. 781.
181. R. Hecker, Untersuchungen über hereditäre Syphilis. Habilitationsschrift München 1898.
182. P. Nobécourt, De l'élimination par les urines de quelques sucres introduits par la voie digestive ou la voie sous-cutanée chez les enfants. Rev. mens. des mal. de l'enf. **18**. 161. 1900.
183. Terrien, De la glycosurie alimentaire chez les nourrissons. Rev. mens. des mal. de l'enf. **18**. 402.
184. A. Czerny u. A. Keller, Handbuch (Lit. Nr. 2). S. 320.
185. W. Camerer, Ueber das Nahrungsbedürfnis von Kindern verschiedenen Alters. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kindhk. **7**. 116.
186. J. P. Sedgwick, Die Fettspaltung im Magen des Säuglings. Jb. Kindhk. **64**. 194.
187. W. Cronheim u. E. Müller, Versuche über den Stoff- und Kraftwechsel des Säuglings mit besonderer Berücksichtigung des organisch gebundenen Phosphors. Zt. diät. Th. **6**. Nr. 1. u. 2.
188. O. Heubner, Die Energiebilanz des Säuglings. B. klin. W. **1901**. Nr. 17.
189. O. Heubner, Die Energiebilanz des Säuglings. Zt. diät. Th. **5**. Nr. 1. 1901.
190. P. Reyher, Beitrag zur Frage nach dem Nahrungs- und Energiebedürfnis des natürlich ernährten Säuglings. Jb. Kindhk. **61**. 553.
191. A. Schloßmann, Zur Frage der natürlichen Säuglingsernährung. Arch. Kind. **30**. 288. — Derselbe, Weiteres zur Frage der natürlichen Säuglingsernährung. Arch. Kind. **33**. 338.
191a. A. Schkarin, Beiträge zur Kenntnis des Säuglingsstoffwechsels bei Infektionskrankheiten. Arch. Kind. **41**. 81.
192. Sjöqvist, zit nach O. Hammarsten, Lehrb. d. phys. Ch. IV. Aufl. S. 421.

193. M. Thiemich, Ueber Leberdegeneration bei Gastroenteritis. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. **22**. 176.
194. Hijmans van den Bergh, Zur Kenntnis der Gastroenteritis im Säuglingsalter. Einfluß von Alkalizufuhr auf die Ammoniakausscheidung. Jb. Kindhk. **45**. 265.
195. A. Keller, Das Schicksal der Amidosäuren im Organismus des magendarmkranken Säuglings. Ctb. allg. Pathol. **9**. 739.
196. A. Kolsky, Ueber den Einfluß der Ernährung auf die Ammoniakausscheidung im Harn bei Säuglingen. Inaug.-Dissert. Breslau 1897.
197. A. Czerny u. A. Keller, Zur Kenntnis der Gastroenteritis. Säurebildung. Jb. Kindhk. **45**. 284.
198. A. Keller, Ueber die Bedeutung der Azidität des Harns beim magendarmkranken Säugling. Jb. Kindhk. **47**. 176.
199. B. Salge, Die Frauenmilch in der Therapie des akuten Dünndarmkatarrhs. Jb. Kindhk. **58**. 641.
200. L. Langstein u. L. F. Meyer, Die Azidose des Säuglings. II. Mitteilung. Jb. Kindhk. **63**. 30. 1906.
201. L. F. Meyer, Zur Kenntnis der Phenolausscheidung beim Säugling. Monatsschr. f. Kindhk. **4**. 344. 1905.
202. L. Langstein u. F. Steinitz, Die Kohlenstoff- und Stickstoffausscheidung durch den Harn beim Säugling und älteren Kinde. Jb. Kindhk. **61**. 94.
203. M. Rubner u. O. Heubner, Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis der Energiebilanz beim Säugling. Jb. Kindhk. **61**. 429. (Von O. Heubner mitgeteilt.)
204. A. Keller, in A. Czerny u. A. Keller, Handbuch der Ernährung etc. **2**. S. 77ff.
205. E. Terrien, De la gastro-entérite des nourrissons. Altérations hépatiques. Rev. mens. des malad. de l'enf. **18**. 1. 1900.
206. E. Lesné u. Merklen, Etude des altérations et des fonctions du foie et du rein au cours des gastro-entérites des nourrissons. Rev. mens. des malad. de l'enf. **19**. 53. 1901.

Neuntes Kapitel.

Die selteneren Störungen im Eiweiss-stoffwechsel.

Von

Carl Neuberg (Berlin).

So wenig wie von Kohlenhydraten und Fetten treten in der Norm mehr als Spuren von Eiweißkörpern oder ihren Spaltungsprodukten in den Harn über. Unter pathologischen Bedingungen trifft man freilich kleinere Mengen dieser Substanzen gelegentlich im Urin an, so bei der Leberatrophie, bei Phosphorvergiftung und bei Stoffwechselerkrankungen, wie Diabetes und Gicht, ferner bei Leukämie und Pneumonie u. a.

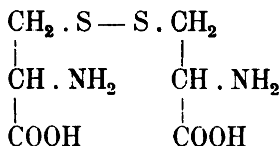
Anomalien jedoch, die ihrem eigentlichen Wesen nach auf einer chemisch eng umgrenzten Störung des Proteïnstoffwechsels beruhen, sind selten; nur drei von ausgesprochen dieser Art sind bekannt: die Cystinurie, die Diaminurie und die Alkaptonurie.

I. Die Cystinurie.

1. Allgemeines.

Die ersten eingehenden Untersuchungen über die Ausscheidung von Cystin unter Berücksichtigung seiner chemischen Natur rühren von E. Baumann und L. v. Udránzki (1) her; bei dieser Anomalie tritt das Cystin im Harn zum Teil als Sediment, zum Teil in gelöster Form auf. Baumann und seine Mitarbeiter (2) glaubten die Konstitution des Cystins bereits aufgeklärt zu haben. Entdeckt war es im Jahre 1810 von Wollaston in einem Blasenstein (3), dann von Thaulow (4) sowie von E. Külz u. J. Mauthner (5) näher untersucht worden. In ein neues Stadium trat jedoch die Cystinforschung, als K. A. H. v. Mörner (6) das Cystin als einen Bestandteil fast aller Eiweißstoffe erkannte und dadurch die Möglichkeit einer genauen Untersuchung von dem immerhin seltenen Vorkommen in Steinen und im Harn der Cystinuriker emanzipierte.

Gleichzeitig und unabhängig von einander zeigten C. Neuberg (7) und E. Friedmann (8), daß die alten Ansichten über den Bau des Cystins unzutreffend waren und daß diesem die Formel



zuzuschreiben ist.

Von K. A. H. v. Mörner (9) stammen die ersten Angaben, welche auf ein Vorkommen isomerer Cystine im Eiweißmolekül deuten, und C. Neuberg und Paul Mayer (10) gelangten zu dem Schlusse, daß in manchen Cystinsteinen sich ein von dem typischen Eiweißcystin[1]) verschiedenes Isomeres findet. Doch kommen zweifellos Cystinsteine mit gewöhnlichem Cystin vor [C. H. Rothera (11), Mc. Kim Marriott und C. G. L. Wolf (12)], und die Isomeriefrage ist noch nicht endgültig entschieden [E. Fischer und U. Suzuki (13)].

2. Das Verhalten des Cystins im normalen Stoffwechsel.

Gleich den Bausteinen aller echten Eiweißkörper ist das Cystin eine Aminosäure; eine Sonderstellung nimmt es dadurch ein, daß es zugleich der Träger eines wichtigen Mineralstoffes, des Schwefels, ist. Der Schwefel ist in den Proteïnstoffen in fester (oxydierter) und — in überwiegendem Maße — in leicht abspaltbarer, nicht oxydierter Form zugegen: die Menge der letzteren wird fast vollkommen von der aus den Eiweißkörpern darstellbaren Quantität Cystin gedeckt. Manches spricht dafür, daß in der sogenannten oxydierten Form vorhandener Schwefel mit dem eigentlichen Eiweißmolekül nichts zu tun hat, sondern daß hier höchstens eine esterartige Verknüpfung der Proteïnstoffe mit Schwefelsäure[2]) vorliegt. Demnach ist der Schwefel, der in echter organischer Bindung in die Stoffwechselvorgänge eintritt, der Hauptsache nach in der Cystingruppe vorhanden, und es ist klar, daß dadurch das Cystin einen wesentlichen Anteil an dem Schwefelumsatz hat.

Die hierdurch gegebenen Beziehungen treten in dem Verhältnis des Cystins zu den intermediären und endgiltigen Produkten des Schwefels zutage[3]).

Im Harn ist der Schwefel in 4 verschiedenen Arten der Bindung zugegen, als Sulfat, als Aethersulfat, als neutraler Schwefel und in

1) Der größte Teil des bei der Hydrolyse der Proteïnstoffe entstehenden Cystins kristallisiert in sechsseitigen Täfelchen; dieselbe Kristallform zeigt allermeist das Cystin des Cystinharns. Sowohl aus Hornsubstanz wie aus manchen Cystinsteinen erhält man auch ein nadelförmiges Cystin (siehe sub 9 u. 10).

2) Nach dieser Anschauung entspräche die Bindung des oxydierten Schwefels etwa der Verknüpfung der Phosphorsäure in den Nukleoproteïden durch die prostetische Gruppe.

3) Ob das Cystin, wie zu vermuten ist, auch mit dem Rhodanstoffwechsel (SHCN) in Beziehung steht, ist noch nicht untersucht.

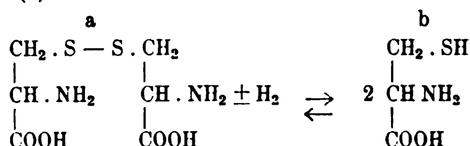
manchen Fällen als basische Verbindung; in allen diesen Formen liegen Umwandlungsprodukte des Cystins vor.

Verabfolgtes Cystin geht nicht als solches in den Harn über. Beim Hunde sah Goldmann (14) nach Verfütterung von 2,02 g salzsauren Cysteïns[1]) $^2/_3$ von seinem Schwefel als Sulfat, $^1/_3$ in Form von sogenanntem neutralen Schwefel zur Ausscheidung gelangen. Ein beträchtlicher Teil des letzteren besteht nach J. Wohlgemuth (15) aus unterschwefligsauren Salzen, deren Quelle demnach gleichfalls das Cystin ist. In der Tat geht auch extra corpus das Cystin durch Oxydation in alkalischer Lösung leicht in unterschweflige Säure über [L. Spiegel (16), C. Neuberg u. P. Mayer (10)]. Die oxydative Umwandlung des Cystinschwefels ist nach den Untersuchungen von L. Blum (17) am Kaninchen und Hund, sowie von A. Loewy u. C. Neuberg (18) und von C. H. Rothera (11) am Menschen eine vollkommene.

Neben Schwefelwasserstoff sind in den Darmgasen des öfteren flüchtige organische Schwefelverbindungen, unter anderen wahrscheinlich Methylmerkaptan $CH_3 . SH$, gefunden worden. Eine solche konnte J. Abel (19) auch aus dem Hundeharn nach Behandlung mit Alkalien gewinnen und als Aethylsulfid $(C_2H_5)_2 S$ charakterisieren. Nun erhält man aus Cystin durch Erhitzen unter Druck ein nach Aethylsulfid und Merkaptan riechendes Gasgemisch [C. Neuberg und P. Mayer (20)], und J. Wohlgemuth (15) konnte zeigen, daß Schwefelwasserstoff, Methylmerkaptan wie Aethylsulfid bei der bakteriellen Zersetzung des Cystins entstehen. Die Vorstufe endlich, aus der das Aethylsulfid des Hundeharns durch Einwirkung von Alkali frei wird, ist nach C. Neuberg und P. Grosser (21) ein Salz einer basischen Schwefelverbindung, des Diäthylmethylsulfiniumhydroxyds $(C_2H_5)_2 S \begin{smallmatrix} CH_3 \\ OH \end{smallmatrix}$. Vermutlich ist seine Bildung so zu erklären, daß durch Fäulnisvorgänge im Darm aus einem Teil der Schwefelgruppe der Proteïnstoffe Aethylsulfid hervorgeht, das resorbiert wird und der physiologischen „Methylierung" unterliegt; vielleicht entsteht auch die methylierte Verbindung direkt in den Organen.

Hier, in den Organen, ist freies Cystin schon vor seiner Entdeckung als Spaltungsprodukt der Proteïnstoffe wiederholt aufgefunden worden, so von Scherer (22) in der Leber eines Menschen, von E. Drechsel (23) in demselben Organ beim Pferde und Delphin, und von Cloetta (24) in der Niere eines Rindes. Erst die konstitutionelle Erforschung des Cystins hat

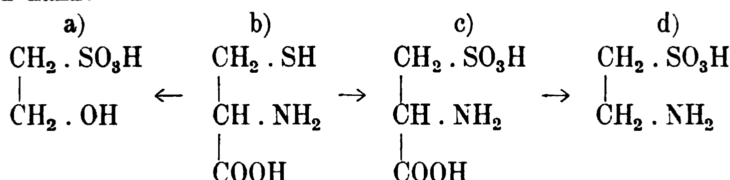
1) Durch alle Arten von Reduktionsmitteln geht das Cystin (a) außerordentlich leicht in das Cysteïn (b) über:



Das Cysteïn (= α-Amino-β-thio-propionsäure) oxydiert sich seinerseits wieder sehr leicht, z. B. schon an der Luft, zu Cystin, dem zugehörigen Disulfid.

jedoch die Erkenntnis seiner Beziehungen zum eigentlichen Organstoffwechsel angebahnt, während jene gelegentlichen Befunde keine Anregung nach dieser Richtung zu geben vermocht hatten.

C. Neuberg (7) hatte gefunden, daß durch Oxydation Cysteïn (b) in Isäthionsäure (a) übergeht, und von E. Friedmann (8) war gezeigt worden, daß durch Oxydation Cysteïn (b) zunächst in Cysteïnsäure (c) und weiterhin durch Abspaltung von CO_2 in Taurin (d) verwandelt werden kann:



Die Beziehungen zum Taurin und zur Isäthionsäure, die zu einander im Verhältnis von Amino- zur Oxysäure stehen, haben dann die wichtige Rolle des Cystins im Gallenstoffwechsel vollständig aufgeklärt.

G. v. Bergmann (25) führte durch Versuche am Hunde mit einer Gallenfistel den Nachweis, daß der Gallenbestandteil Taurin in der Tat aus Cystin hervorgeht, wenn Cholalsäure für die Bindung zur Verfügung steht. Beim Pflanzenfresser sah J. Wohlgemuth (15) auch ohne Cholalsäurezufuhr eine Steigerung des Gallenschwefels durch verfüttertes Cystin.

Ob die Taurocholsäuresynthese mit dem fertigen Taurin erfolgt, oder ob zunächst Cystin und Gallensäuren ein intermediäres Produkt ergeben, das weiterhin zu Taurocholsäure oxydiert wird, ist bisher nicht entschieden. L. Blum (17) fand, daß Leberbrei bei Gegenwart von defibriniertem Blut ohne Wirkung auf Cystin ist. Nach Einspritzung des letzteren in die Mesenterialvene beobachtete der genannte Autor in der Galle einen Körper, der leicht abspaltbaren, sogenannten Cystinschwefel enthielt und zugleich Cholsäurereaktion gab. Vielleicht spricht dieses Resultat zugunsten der obigen zweiten Annahme.

3. Die chronische Cystinausscheidung.

Ebenso wie für andere Aminosäuren liegt die Oxydationsgrenze für das Cystin recht hoch; das folgt übereinstimmend aus den erwähnten Versuchen von Wohlgemuth, Rothera und Blum. Der letztgenannte Autor fand sogar, daß selbst eine Ueberschwemmung des Darmes mit Cystin bis zur toxischen Grenze keine Cystinausscheidung durch den Harn zur Folge hat. Eine Fütterungscystinurie, die etwa mit einer alimentären Glukosurie in Parallele zu stellen wäre, ist bisher nicht beschrieben.

Relativ zahlreich sind aber die Fälle von eigentlicher, chronischer Cystinurie; sie im einzelnen zu besprechen liegt bei ihrer prinzipiellen Gleichheit keine Veranlassung vor. Das klinische Bild derselben ist — wenn von einem solchen überhaupt die Rede sein kann — eingehend von Loebisch und W. Ebstein (26) beschrieben.

Die Menge des bei der Cystinurie ausgeschiedenen Cystins schwankt zwischen eben erkennbaren Quantitäten und Mengen bis 1,5 g für den Tag. Abgesehen von der Cystinausscheidung kann die Zusammensetzung des Harns, der bemerkenswerterweise auch in ganz frischem Zustande sehr oft schwach alkalische Reaktion zeigt, sonst völlig normal sein [Loewy und Neuberg (18)]; es sind aber auch Fälle bekannt, in denen der Harnstoffgehalt gegen die Norm verringert war [E. Bödtker (27)], ebenso der NH_3-Gehalt [C. Alsberg und O. Folin (28)], den wieder umgekehrt Mc. Kim Marriott und C. G. L. Wolf (29) erhöht fanden. Aehnliche Schwankungen sind für die Kreatinin- und Harnsäureausscheidung angegeben. Der mehrfach erhobene Befund einer Steigerung des neutralen Schwefels auf Kosten der anorganischen Sulfate ist insofern unsicher, als aus den Angaben der Literatur meist nicht ersichtlich ist, ob er nicht durch nicht auskristallisiertes, in Lösung befindliches Cystin vorgetäuscht ist. E. Bödtker hat auch freien, gelösten Schwefelwasserstoff beobachtet (27).

Ungezwungen lassen sich die Beispiele von Cystinurie in zwei Kategorien sondern, in eine solche ohne und eine solche mit Ausscheidung von Diaminen. Da aber anscheinend ebenso viele Fälle mit wie ohne gleichzeitige Diaminurie bekannt sind und diese auch ganz ohne Cystinurie auftritt, muß jene wohl als eine besondere Anomalie betrachtet werden. (Siehe den folgenden Abschnitt S. 476.)

4. Aetiologie der Cystinurie.

Die Cystinurie ist eine Stoffwechselstörung, die in jedem Lebensalter auftreten kann, beim männlichen wie weiblichen Geschlecht, vielleicht bei ersterem etwas häufiger. Thompson konstatierte sie bei einem 81jährigen Manne, E. Bödtker (27) bei einem 11jährigen Knaben, E. Abderhalden (30) bei einem $1^3/_4$ Jahre alten Kinde. Im letzten Falle, der im Baseler pathologischen Institut zur Sektion kam, war eine bemerkenswerte Cystindiathese vorhanden, die nach Kaufmann einzig in dieser Form dasteht, indem die inneren Organe (Leber, Niere) z. T. mit makroskopisch sichtbaren Cystininfiltrationen dicht bedeckt waren.

Bemerkenswert ist die relativ häufige Vererbbarkeit der Cystinurie, sie ist wiederholt durch mehrere Generationen hindurch und bei Geschwistern beobachtet; diese Familiendisposition wurde schon früh erkannt. Derartige Fälle haben F. Toel (31), Marcet, E. Pfeiffer (32) und J. Cohn (33) beschrieben, auch Abderhalden's erwähnter Fall (30) gehört hierher.

Mehrfach sind Beziehungen der Cystinurie zu anderen Erkrankungen behauptet worden, so zum Gelenkrheumatismus [W. Ebstein (26)], zur Gicht, zur Leberzirrhose und Acholie (Morawsky); aber noch häufiger sind Fälle beobachtet, die nicht im geringsten eigentliche klinische Erscheinungen machten, und da überdies der kausale Zusammenhang zwischen jenen Affektionen und der Stoffwechselanomalie bisher nicht bewiesen ist, wird man die Cystinurie als eine Stoffwechselstörung sui generis zu betrachten haben.

5. Die Beziehungen der Cystinurie zum Eiweißstoffwechsel.

Schon bevor das Cystin unter den Spaltungsprodukten der Proteïnstoffe aufgefunden war, hatte man auf Grund seines Schwefel- und Stickstoffgehaltes vermutet, daß es ein Produkt des intermediären Eiweißstoffwechsels sei; und die Deutung, die v. Udránzki und Baumann (1) für seine Ausscheidung gegeben haben, entspricht im Prinzip der, die heute für das Auftreten von gepaarten Verbindungen der Glukuronsäure und des Glykokolls im Harn geläufig ist. Gleich letzteren sollte es in der Norm weiter oxydiert und nur bei Gegenwart bestimmter Körper abgefangen werden. Als diese bindenden Substanzen betrachteten die Autoren die erwähnten Diamine, vornehmlich das Putreszin und Kadaverin, die von ihnen und kurze Zeit darauf von L. Brieger und M. Stadthagen (35) in je einem Falle im Harn und in den Fäzes eines Cystinurikers gefunden waren. Die Bildung der Diamine sollte durch spezifische Bakterien im Verdauungskanal, durch eine außerordentlich chronisch verlaufende Darmmykosis, hervorgerufen sein, und der resorbierte Anteil vom Kadaverin und Putreszin sollte im Organismus das Cystin, in ähnlicher Weise wie Benzoesäure das Glykokoll, vor der Verbrennung schützen und zwar durch Eingehen einer lockeren Verbindung, die nach der Passage der Nieren wieder zerfalle.

Gegen diese Deutung der Cystinurie lassen sich aber erhebliche Bedenken geltend machen.

Zunächst sind reichlich soviel Fälle beschrieben, die ohne gleichzeitige Diaminurie verlaufen, und umgekehrt kommt Diaminurie bei Malaria, ferner bei den durch Choleravibrionen und den durch den Finkler-Prior'sche Bazillus hervorgerufenen Zuständen vor, ohne daß eine Cystinurie sich jemals einstellte, so wenig wie nach Verfütterung von Diaminen selbst [E. Baumann u. v. Udránzki (1)].

Ferner ist bei einer erblichen Dispositionsanomalie eine Darmmykose von solchem chronischen Charakter im höchsten Grade unwahrscheinlich, und man müßte imstande sein, sie durch Darmdesinfizientia zu bekämpfen; aber weder Br. Mester (36) sah eine Beeinflussung durch Salol noch E. Bödtker (27) durch Resorcin, und ebenso resultatlos waren hierhin zielende Bemühungen anderer Autoren.

Außerdem sind Fälle bekannt, z. B. der von E. Bödtker (27), in dem die Diaminurie verschwand, die Cystinurie aber noch fortbestand.

Durch eine große Reihe von Versuchen ist endlich die weitgehende Unabhängigkeit der Cystinurie von der Nahrungszufuhr ermittelt, so in früherer Zeit von H. Leo (37) und von B. Mester (36), und erst jüngst wieder von C. Alsberg u. O. Folin (28), deren Versuchsperson nach einer 13tägigen Periode von praktisch N-freier Nahrung unausgesetzt Cystin ausschied.

Zu einer erweiterten Auffassung der Cystinurie gelangten neuerdings A. Loewy und C. Neuberg (18), und zwar auf Grund des Verhaltens von kristallinischen Eiweißspaltungsprodukten im Organismus ihrer Versuchspersonen.

Während in der Norm per os eingeführte Monaminosäuren, wie Leucin, Tyrosin, Asparaginsäure, Cystin, als solche spurlos verschwinden und in CO_2, H_2O, NH_3, resp. in Harnstoff und Sauerstoffverbindungen des Schwefels übergehen, erschienen diese Eiweißbausteine bei ihrem Cystinuriker angenähert quantitativ und unverändert im Harn wieder.

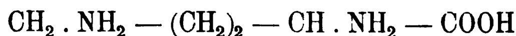
Aehnlich verhalten sich die Diaminosäuren bei Cystinurie, doch ist ihr Schicksal ein wenig anders; während sie in der Norm [W. H. Thompson (38)] gleichfalls in Harnstoff übergehen, beobachteten Loewy und Neuberg, daß sie bei Cystinurie nicht verbrannten und in Diamine verwandelt wurden. Die Cystinurie ihrer Versuchsperson war weder von einer Diaminurie noch Ausscheidung anderer Amino- oder Diaminosäuren begleitet; nach Verabfolgung von Lysin trat Kadaverin (Pentamethylendiamin), nach Arginin Putreszin (Tetramethylendiamin) im Harn auf. Unveränderte Diaminosäuren gehen in nachweisbarer Menge nicht in den Harn über, und die Tatsache, daß nach Verfütterung von Lysin:



$CH_2 . NH_2 — (CH_2)_3 — CH . NH_2 — COOH$

gerade Kadaverin: $CH_2 . NH_2 — (CH_2)_3 — CH_2 . NH_2$,

nach Verabfolgung von der dem Arginin[1]) zugrunde liegenden Diaminovaleriansäure:



$CH_2 . NH_2 — (CH_2)_2 — CH . NH_2 — COOH$

Putreszin:



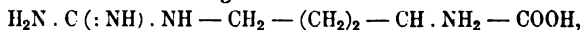
$CH_2 . NH_2 — (CH_2)_2 — CH_2 . NH_2$

auftrat, schließt jede andere Deutung als die einer Abstammung aus den entsprechenden Diaminosäuren aus. Es handelt sich um ein Beispiel von fermentativer CO_2-Abspaltung, die schon in mehreren Fällen bekannt ist; tatsächlich konnte A. Ellinger (40) jene Diaminosäuren durch Fäulnisbakterien in die Diamine überführen, und auf rein chemischem Wege ist von C. Neuberg (41) die gleiche Umwandlung bewirkt worden.

Es stellt sich also die Cystinurie als eine Störung des Eiweißstoffwechsels, speziell des Aminosäurenstoffwechsels dar. Der Cystinuriker vermag von den Endprodukten der Eiweißspaltung, die in seinem Organismus entstehen, das Cystin nicht in normaler Weise zu verwerten und scheidet es zum Teil aus; die übrigen Eiweißspaltungsprodukte unterliegen ihrem gewöhnlichen Schicksal. Treten aber an vorläufig nicht näher bekannten Stellen freie monomolekulare α-Aminosäuren auf oder kommen sie dort auch nur in ungewöhnlichen Mengen vor, so vermag sie ebenfalls der Cystinuriker im Gegensatz zum Normalen nicht zu verbrennen, und sie verlassen, ähnlich dem Cystin selbst, den Organismus unverändert. Prinzipiell gleich verhalten sich die basischen Diaminosäuren, doch wird aus letzteren der CO_2-Rest abgespalten und es kommt zur Diaminurie.

---

1) Arginin ist die α-Amino-δ-guanidinovaleriansäure



$H_2N . C(:NH) . NH — CH_2 — (CH_2)_2 — CH . NH_2 — COOH$,

ein Harnstoffderivat der α-δ-Diaminovaleriansäure. Durch ein von A. Kossel und H. D. Dakin (39) entdecktes Enzym, die Arginase, die in fast allen Organen reichlich vorkommt, wird Arginin unter Wasseraufnahme in Harnstoff und Diaminovaleriansäure zerlegt:

$$NH_2 . C(NH) — NH — CH_2 — (CH_2)_2 — CH . NH_2 — COOH + H_2O = NH_2 . CO . NH_2 + NH_2 . CH_2 — (CH_2)_2 — CH . NH_2 . COOH.$$

Es ist selbstverständlich, daß nicht alle Fälle von Cystinurie diesen ausgeprägten Charakter einer ausgesprochenen Störung des Aminosäurenstoffwechsels zu zeigen brauchen; es ist vielmehr wahrscheinlich, daß es hier — ähnlich wie beim Diabetes — verschiedene Grade der Anomalie gibt. So wenig wie jede Glukosurie von einer Ausscheidung von Azetonkörpern begleitet ist, so wenig besteht neben jeder Cystinurie eine Diaminurie, und ebenso wie bei der Zuckerkrankheit die Toleranz gegen andere Kohlenhydrate schwankt, bestehen bei der Cystinurie Unterschiede bezüglich des Schicksals von anderen Eiweißbausteinen.

Diese bisher kaum beachteten Verhältnisse sind deshalb wichtig, weil sie die im Charakter von einzelnen Cystinuriefällen bestehenden Differenzen ungezwungen erklären. Drei Abstufungen vermag man ohne weiteres zu erkennen:

A) Ch. E. Simon (42) konnte Toleranz für Tyrosin konstatieren; C. Alsberg und O. Folin (28) fanden mit einer allerdings nicht ganz beweiskräftigen Methodik in ihrem Falle sowohl völlige Verbrennlichkeit verfütterten Cystins (!) wie der Asparaginsäure. Die hierhin gehörigen Beispiele bilden offenbar den gelindesten Grad der Stoffwechselstörung.

B) Die zweite Kategorie wird durch die Fälle repräsentiert, die den Charakter der von Loewy und Neuberg beschriebenen Anomalie aufweisen. Hier wird an sich nur Cystin ausgeschieden; aber die im Oxydationsvermögen des Cystinurikers für Aminosäuren vorhandene Schwäche tritt bei der Fütterung mit isolierten Eiweißbausteinen zu Tage.

C) In anderen Fällen — der dritten Stufe — scheint die Störung im intermediären Eiweißstoffwechsel so fortgeschritten zu sein, daß neben dem Cystin spontan andere Aminosäuren ausgeschieden werden, wie Tyrosin, das von Conti und Moreigne (43), und Leuzin, das nebst Tyrosin und kleinen Mengen anderer Aminosäuren von E. Abderhalden und A. Schittenhelm (44) im Cystinharn gefunden ist. Jüngst haben A. E. Garrod und W. H. Hurtley (34) einen Fall beobachtet, in dem das Cystin von einer anscheinend dem Tryptophan nahestehenden Substanz begleitet war. Als ein Spezialfall dieser Gruppe erscheinen die Beispiele von Cystinurie mit gleichzeitiger Ausscheidung von Diaminen, in denen die Stoffwechselstörung außer dem schwefelhaltigen basische Komplexe des Eiweißmoleküls betrifft.

Die von Fall zu Fall wechselnde Stärke der bei der Cystinurie bestehenden Stoffwechselstörung offenbart sich auch in den sehr verschiedenen Cystinquantitäten, die zur Ausscheidung gelangen, nicht minder aber in dem ganzen Verlauf dieser Anomalie. Es gibt Beispiele, wo die Cystinurie 2 Jahrzehnte hindurch beobachtet ist und wo sie ungeschwächt noch nach dieser Zeit fortbesteht (Fall von A. Loewy und C. Neuberg), ferner solche, wo sie akut einsetzt und bald (nach einigen Monaten) nicht mehr nachgewiesen werden kann (der eine Fall von E. Bödtker), und schließlich solche, wo sie nach jahrelangem Bestehen langsam erlischt. In einem solchen (noch nicht veröffentlichten) Falle konnten Loewy und Neuberg sie nach Verabfolgung größerer Cystinmengen alimentär

in schwachem Grade wieder erzeugen und gleichzeitig feststellen, daß die Toleranz für verabfolgtes Tyrosin ebenfalls verringert war.

Durch den Charakter als Störung im Aminosäurenstoffwechsel gewinnt die früher mehr als Kuriosität betrachtete Cystinurie eine gewisse Bedeutung für die Frage nach dem Schicksal der Nahrungsstoffe im Verdauungskanal. Wenn wir beobachten, daß bei manchen Cystinurikern monomolekulare freie Aminosäuren, die per vias naturales eingeführt wurden, entgegen der Norm nicht verbrannt, sondern unverändert resp. nach einfacher CO_2-Abspaltung als Diamine ausgeschieden werden, so ist es nicht ersichtlich, warum diese Individuen nicht stets neben dem Cystin die übrigen einfachen kristallinischen Bausteine des Eiweißmoleküls ausscheiden sollten, falls diese nämlich, wie vielfach angenommen ist, im Darm in erheblicher Menge auftreten. Freilich ist es ein Unterschied, ob diese Produkte auf physiologischem Wege allmählich in kleinen Mengen entstehen oder auf einmal den Darm überschwemmen, ob sie allein oder zusammen mit anderen Spaltungsprodukten der Proteïne in einem für den Wiederaufbau günstigen Verhältnis und am rechten Orte zugegen sind.

Die Tatsache, daß in der Regel die Toleranz allein für das Cystin gemindert ist, mag mit noch unbekannten Eigentümlichkeiten der Resorption, auch mit einer besonderen, vielleicht lockeren Art der Bindung der Schwefelgruppe im Eiweißmolekül zusammenhängen; gehört Cystin doch zu den Spaltungsprodukten, die durch die tryptischen Fermente des Darmes sehr frühzeitig aus dem Eiweißmolekül losgelöst werden.

Im Hinblick auf die Beziehungen des Cystins zum Taurin und zur Gallenbildung haben Ch. E. Simon und D. G. Campbell (45) an eine Störung der (vielleicht enzymatisch erfolgenden) Taurocholsäuresynthese gedacht, derart, daß infolge Nichtverbrauchs des Cystins sich Cystinurie einstelle. Die auf Grund dieser Ueberlegung angestellten Versuche jener Autoren, eine bestehende Cystinurie durch Verabfolgung von Gallensäuren zum Schwinden zu bringen, sind allerdings resultatlos geblieben.

Gleichfalls kein sicheres Ergebnis für die Theorie der Cystinurie haben bisher die (S. 467) erwähnten Versuche von L. Blum gehabt.

6. Experimentelle Cystinurie.

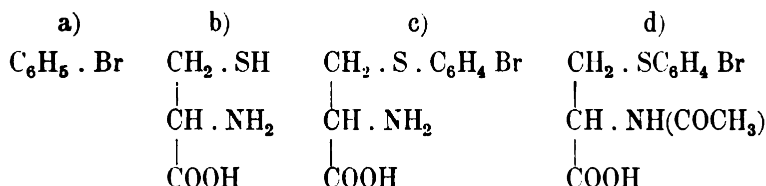
E. Baumann und E. Goldmann (46) haben angegeben, daß im normalen Hundeharn Spuren einer Cystin ähnlichen Substanz vorkommen; bei Phosphorvergiftung soll deren Menge vergrößert sein. Wenn es sich im letzten Falle wirklich um Cystin handelt, so ist dessen Bildung wohl auf Kosten der bei der Phosphorintoxikation statthabenden autolytischen Einschmelzung von Körpereiweiß (M. Jacoby) zu setzen. Denn Cystin kann aus Proteïnstoffen nicht allein durch Säurehydrolyse und Verdauungsenzyme, sondern auch beim Abbau durch intrazelluläre Fermente entstehen, und kleine Mengen Cystin könnten gleich Leuzin, Tyrosin und Diaminosäuren dabei in den Harn übertreten.

Die durch Phosphorvergiftung erreichbare Ausscheidung eines schwefelhaltigen Eiweißabkömmlings ist natürlich beschränkt, aber es läßt sich auf

ganz anderem Wege eine künstliche Bildung und Ausscheidung von Cystinderivaten erreichen, die bis zu gewissem Grade als eine experimentelle Cystinurie bezeichnet werden kann.

Im Jahre 1879 fanden gleichzeitig M. Jaffé (47) sowie E. Baumann und C. Preuße (48), daß Halogensubstitutionsprodukte aromatischer Kohlenwasserstoffe, hauptsächlich Chlor-, Brom-, Jodbenzol und entsprechende Naphtalinderivate, im Organismus eine eigentümliche Umwandlung erfahren, die zur Bildung einer sehr komplizierten gepaarten Glukuronsäure (s. S. 226) führt. Letztere zerfällt leicht in Glukuronsäure und deren Paarling, der in den genannten Fällen selbst noch eine kompliziert gebaute Substanz ist, zugleich ein Umwandlungsprodukt des eingeführten Halogenderivates und ein Abkömmling des Cystins; diese Verbindungen heißen Merkaptursäuren.

Ihre Entstehung ist folgendermaßen zu deuten. Z. B. eingeführtes Brombenzol (a) geht eine Synthese mit dem Cysteïn (b) ein, wobei das Bromphenylcysteïn (c) entsteht; letzteres verbindet sich im Organismus außerdem mit der Azetylgruppe, dem Rest der Essigsäure, zur eigentlichen Bromphenylmerkaptursäure (d), die dann in nicht näher bekannter Weise noch mit der Glukuronsäure zusammentritt und in dieser Form in den Harn übergeht:



Die verschiedenen Stufen dieser Synthese sind aus dem künstlichen Abbau der Merkaptursäuren und ihrem Aufbau vom Cystin aus [Fr. Weiß (49), E. Friedmann (50)] erschlossen worden.

Die Bildung der Merkaptursäuren ist mit der Entstehung der gepaarten Glykokollverbindung, der Hippursäure, der Thiophenursäure etc., in Parallele zu setzen; hier wie dort erhält man durch Verabfolgung geeigneter Bindekörper eine in den Endprodukten der Ausscheidung normaliter nicht oder nur in geringer Menge auftretende Substanz in größeren Quantitäten, und kann so ihr Auftreten im intermediären Stoffwechsel dartun.

Zu dieser Merkaptursäurensynthese ist übrigens nach B. Mester (36) der Mensch nicht befähigt, sie vollzieht sich nur im Organismus des Hundes und Kaninchens und versagt auch bei den Vögeln [P. Bongers (51)].

Zu beachten ist, daß der Harn nach Zufuhr Merkaptursäuren bildender Stoffe stark linksdrehend ist; die normale Verteilung der Schwefelformen ist auch abgesehen vom Cystinschwefel nach W. Mc. Kim Marriott und C. G. L. Wolf (52) stark gestört, wie denn die Verfütterung der genannten Verbindungen für den Organismus überhaupt nicht gleichgültig ist.

7. Verlauf und Therapie der Cystinurie.

In der Regel macht die Cystinurie keinerlei klinische Erscheinungen, und ihr Bestehen ist mehrfach zufällig entdeckt worden; gelegentlich gibt sie jedoch zur Gries- und Steinbildung Veranlassung, die Beschwerden der Blase und der Niere zur Folge haben kann.

Hiervon abgesehen, muß der Charakter der eigentlichen Stoffwechselanomalie als durchaus gutartig bezeichnet werden, eine Auffassung, zu der auch die Beispiele allmählichen Versiegens der Cystinurie ohne jede Behandlung führen.

Bei der erwähnten, weitgehenden Unabhängigkeit der Cystinurie von der Nahrungsaufnahme und der bisherigen Unmöglichkeit, sie medikamentös wirksam zu beeinflussen [Ch. E. Simon und D. G. Campbell (45)], wird sich der Versuch einer Therapie darauf zu beschränken haben, jenen Symptomen vorzubeugen, die durch die Sedimentbildung des schwerlöslichen Cystins hervorgerufen werden können. Hierfür sind mehrfach alkalisch-salinische Wässer oder der Gebrauch von Natriumbikarbonat vorgeschlagen worden, da Cystin in den Alkalien leicht löslich ist. Ob eine derartige Therapie viel erreichen wird, muß freilich zweifelhaft bleiben, wenn man bedenkt, daß der frische Cystinharn allermeist alkalisch ist.

8. Diagnose der Cystinurie.

Die Erkennung der Cystinurie kann, sobald Sediment vorliegt, auf die vollständige Verbrennlichkeit des aus heißem Ammoniak umgelösten Niederschlages und sein mikroskopisches Bild gegründet werden: das Cystin bildet meistens typische 6eckige Täfelchen. Ist das Cystin im Harn gelöst, so kann es manchmal durch schwaches Ansäuern mit Essigsäure, event. nach voraufgegangenem Eindampfen, im Verlauf eines halben Tages zur Abscheidung gebracht werden. Der Cystinharn gibt, wie das reine Cystin, einen sehr starken Schwefelbleiniederschlag beim Erwärmen mit alkalischer Bleilösung (Bleiazetat und NaOH), eine Reaktion, die schwach auch mit fast jedem normalen Harn eintritt. Ein Teil des Cystins bleibt jedoch stets im Urin gelöst und kann durch Umwandlung in schwerlösliche Verbindungen [mittels Benzoylchlorid (46 u. 1), Quecksilberazetat (20), Phenylisozyanat (53 u. 10), β-Naphtalinsulfochlorid (30), α-Naphtylcyanat (54)] isoliert werden.

Literatur.

1. E. Baumann und L. v. Udránzki, Ueber das Vorkommen von Diaminen bei Cystinurie. Zt. phys. Ch. **13**. 583. 1889. — Dieselben, Weitere Beiträge zur Kenntnis der Cystinurie. Zt. phys. Ch. **15**. 77. 1891.
2. E. Baumann, Berichte d. D. chem. Ges. **15**. 1734. 1882. — F. Suter, Ueber die Bindung des Schwefels im Eiweiß. Zt. phys. Ch. **20**. 564. 1895. — K. Brenzinger, Zur Kenntnis des Cystins und Cysteïns. Zt. phys. Ch. **16**. 552.
3. Walloston, Philosophical Transaction. **1810**. 223.
4. Thaulow, Annal. der Chem. **27**. 197.

5. E. Külz, Zur Kenntnis des Cystins. Zt. Biol. **20**. 1. — J. Mauthner, Zur Kenntnis des Cystins. Ber. d. D. chem. Ges. **17**. 293. 1884.
6. K. A. H. v. Mörner, Zur Kenntnis der Bindung des Schwefels in den Proteïnstoffen. Zt. phys. Ch. **34**. 207. 1902.
7. C. Neuberg, Ueber Cysteïn. I. Mitteil. Ber. d. D. chem. Ges. **35**. 3161. 1902.
8. E. Friedmann, Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Beziehungen der schwefelhaltigen Eiweißabkömmlinge. Beiträge zur chem. Physiologie u. Therapie. **3**. 1. 1902.
9. K. A. H. v. Mörner, Zt. phys. Chem. **34**. 295. 1902. — Derselbe, Zur Kenntnis der Spaltungsprodukte des Cysteïns. Zt. phys. Ch. **42**. 363. 1904.
10. C. Neuberg u. P. Mayer, Ueber Cysteïn. II. Mitteil. Zt. phys. Ch. **44**. 472. 1905.
11. C. H. Rothera, Experiments on cystein and its relation to sulphur metabolism. Journ. of physiol. **32**. 175. 1905.
12. W. Mc. Kim Marriott and C. G. L. Wolf, The composition of cystin calculi. Montreal medical journal. **1906**. Märzheft.
13. E. Fischer u. U. Suzuki, Zur Kenntnis des Cystins. Zt. phys. Ch. **45**. 405. 1905.
14. E. Goldmann, Ueber das Schicksal des Cysteïns und die Entstehung der Schwefelsäure im Tierkörper. Zt. phys. Ch. **9**. 269. 1885.
15. J. Wohlgemuth, Ueber die Herkunft der schwefelhaltigen Stoffwechselprodukte im tierischen Organismus. Zt. phys. Ch. **40**. 81 und **43**. 469. 1904.
16. L. Spiegel, Beiträge zur Kenntnis des Schwefelstoffwechsels beim Menschen. Virchows Arch. **166**. 364. 1901.
17. L. Blum, Ueber das Schicksal des Cystins im Tierkörper. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **5**. 1. 1904.
18. A. Loewy u. C. Neuberg, Ueber Cystinurie. Zt. phys. Ch. **43**. 338. 1904.
19. John J. Abel, Ueber das Vorkommen von Aethylsulfid im Hundeharn etc. Zt. phys. Ch. **20**. 253. 1894.
20. C. Neuberg und P. Mayer, Ueber d-, l- und r-Proteïncystin. Zt. phys. Ch. **44**. 498. 1905.
21. C. Neuberg u. P. Grosser, Eine neue schwefelhaltige Substanz aus dem Hundeharn. Ctb. f. Phys. **19**. 316. 1905.
22. Scherer, Jahresbericht über die Fortschritte der Chemie. 1857.
23. E. Drechsel, Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels. Dubois Arch. **1891**. 243.
24. Cloetta, Annal. d. Chem. **99**. 289. 1856.
25. G. v. Bergmann, Die Ueberführung von Cystin in Taurin im tierischen Organismus. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**. 192. 1904.
26. W. Ebstein, Ein paar neue Fälle von Cystinurie. D. Arch. klin. M. **23**. 138. 1878.
27. E. Bödtker, Beitrag zur Kenntnis der Cystinurie. Zt. phys. Ch. **45**. 393. 1905.
28. C. Alsberg u. O. Folin, Proteïn metabolism in cystinuria. American journal of Physiol. **14**. 54. 1905.
29. W. Mc. Kim Marriott and C. G. L. Wolf. Cystinuria. American journal of the med. sciences. **1906**. Februarheft.
30. E. Abderhalden, Familiäre Cystindiathese. Zt. phys. Ch. **38**. 557. 1903.
31. F. Toel, Annal. der Chem. u. Pharmacie. **96**. 247. 1885.
32. E. Pfeiffer, 4 Fälle von Cystinurie bei 4 Geschwistern, zit. bei Maly Tch. **1894**. 632.
33. J. Cohn, Ueber familiäre Cystinurie. B. klin. W. **1899**. 503.
34. A. E. Garrod u. W. H. Hurtley, Ueber Cystinurie. Journal of Physiology. **34**. 217. 1906.
35. L. Brieger u. M. Stadthagen, Ueber Cystinurie. B. klin. W. **1889**. 344.
36. B. Mester, Beiträge zur Kenntnis der Cystinurie. Zt. phys. Ch. **14**. 109.

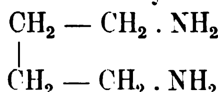
37. H. Leo, Ueber Cystinurie. Zt. klin. M. **16**. 325. 1889.
38. W. H. Thompson, Die physiologische Wirkung von Pepton und dessen Bestandteilen. 6. Mitteil. Journ. of Phys. **32**. 137. 1905.
39. A. Kossel u. M. D. Dakin, Ueber die Arginase. Zt. phys. Ch. **41**. 321. 1904.
40. A. Ellinger, Bildung von Putreszin aus Ornithin. Ber. d. D. chem. Ges. **31**. 3183. 1899. Zt. phys. Ch. **29**. 334. 1900.
41. C. Neuberg, Eine neue Synthese der Diamine. Zt. phys. Ch. **45**. 110. 1905.
42. Ch. E. Simon, Ueber Fütterungsversuche mit Monoaminosäuren bei Cystinurie. Zt. phys. Chem. **45**. 357. 1905.
43. Conti u. Moreigne, zitiert nach Simon. American journal of medical sciences. **119**. 48. 1900.
44. E. Abderhalden u. A. Schittenhelm, Ausscheidung von Leuzin und Tyrosin in einem Fall von Cystinurie. Zt. phys. Ch. **45**. 468. 1905.
45. Ch. E. Simon u. D. G. Campbell, Ueber Fütterungsversuche mit Cholalsäure bei Cystinurie. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **5**. 401. 1904.
46. E. Goldmann u. E. Baumann, Zur Kenntnis der schwefelhaltigen Verbindungen des Harns. Zt. phys. Ch. **12**. 254. 1888.
47. M. Jaffé, Ber. d. D. chem. Ges. **12**. 1093. 1879.
48. E. Baumann u. C. Preuße, Zur Kenntnis der Oxydationen und Synthesen im Tierkörper. Zt. phys. Chem. **3**. 156. 1879, und **5**. 309. 1881.
49. Fr. Weiß, Ueber die Anhydroester der α-Aminosäuren und eine Synthese der Merkaptursäuren. Zt. phys. Ch. **20**. 407. 1895.
50. E. Friedmann, Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Beziehungen der schwefelhaltigen Eiweißabkömmlinge. 3. Mitteil. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **4**. 486. 1904.
51. P. Bongers, Ueber Synthesen im Organismus der Vögel. Ctb. med. Wiss. **1889**. 238.
52. W. Mc. Kim Marriott u. C. G. L. Wolf, The metabolism in brombenzol-poisoning. American Medicine. **9**. 1026. 1905.
53. A. J. Patten, Einige Bemerkungen über das Cystin. Zt. phys. Ch. **39**. 350. 1903.
54. C. Neuberg u. A Manasse, Die Isolierung der Aminosäuren. Ber. d. D. chem. Ges. **38**. 2359. 1905.

II. Die Diaminausscheidung.

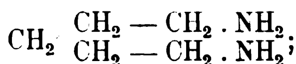
1. Vorkommen.

Das Auftreten von Diaminen im Harn ist von E. Baumann und L. v. Udránzky (1) bei gleichzeitig bestehender Cystinurie entdeckt und bei derselben Stoffwechselanomalie noch öfter beobachtet worden, so von L. Brieger und M. Stadthagen (2), von J. Cohn (3), von P. J. Cammidge und A. E. Garrod (4), von Ch. E. Simon (5) sowie von Mc. Kim Marriott und Ch. G. Wolf (6) u. a.

Diese Diamine sind das Tetramethylendiamin oder Putreszin



und das Pentamethylendiamin oder Kadaverin



gelegentlich scheint nach L. Brieger noch ein drittes Diamin vorzukommen, das Saprin oder Neuridin, das dem Kadaverin isomer ist. Doch ist über die Ausscheidung des letzteren nur wenig bekannt. Kadaverin und Putreszin können sowohl gemeinsam wie jedes für sich vorhanden sein. In dem Falle von L. v. Udránzki und E. Baumann (1) konnten pro die ca. 0,2 bis 0,4 g Diamine in Form der Dibenzoylprodukte abgeschieden werden. Anfangs fanden sich beide Diamine, und zwar ca. $^1/_3$ Tetramethylendiamin und $^2/_3$ Pentamethylendiamin; später war bei demselben Falle nach S. A. García (7) nur Putreszin nachzuweisen. In dem Fall von L. Brieger und M. Stadthagen wurde allein das Kadaverin aufgefunden.

In den Beispielen von gleichzeitiger Cystinurie und Ausscheidung von Diaminen sind letztere aber nicht allein im Harn, sondern öfter ebenfalls in den Fäzes zugegen, und hier sind sie auch, und zwar im Kot allein, bei Cholera (8) sowie starker Gastroenteritis, bei Malaria und Dysenterie (9) von E. Roos nachgewiesen.

In der Norm konnten Diamine weder aus Kot noch aus Harn oder Blut jemals dargestellt werden; aber nach B. Werigo (10) soll Pentamethylendiamin sich im Pankreasinfus finden, und A. Steyrer (11) isolierte dieselbe Base aus dem Gemisch der Substanzen, die bei der antiseptischen Autolyse desselben Organs entstehen. Von Wichtigkeit ist ferner die Angabe von D. Lawrow (12), daß Kadaverin und Putreszin bei sehr intensiver und langdauernder Pepsinverdauung (Magenselbstverdauung) auftreten und wahrscheinlich aus den Diaminosäuren hervorgehen[1]).

Als Produkte der eigentlichen Eiweißfäulnis hat L. Brieger (13) die Diamine erkannt und auch konstatiert, daß sie durch bestimmte Mikroorganismen, wie durch den Kommabazillus oder den Finckler-Prior'schen Bazillus, in besonders reichlicher Menge gebildet werden.

2. Entstehung der Diaminurie.

In den Fällen von akuter Darmstörung wird man die hier wirksamen Bakterien als Erzeuger der Diamine betrachten können, da diese Stoffwechselprodukte der Mikroorganismen sind.

Anders liegen jedoch die Verhältnisse bei der mit Cystinurie gepaarten Diaminurie. Für diese hatten E. Baumann und L. v. Udránszki (1) ebenfalls einen intestinalen Ursprung angenommen; durch eine chronische Darmmykose sollten Kadaverin und Putreszin gebildet werden und durch Resorption Veranlassung zur Cystinurie geben. [Umgekehrt zog S. A. García (7) sogar ernstlich in Betracht, daß Cystin selbst in Tetramethylendiamin übergehe, dieses aber auch durch Abbau aus Pentamethylendiamin entstehen könne (!)].

Gegen diese Anschauungen lassen sich mannigfache Bedenken erheben (siehe S. 469 u. ff.). Mehr Wahrscheinlichkeit hat die Annahme

1) Es ist nicht sicher, ob in allen diesen Fällen wirklich jede Mitwirkung von Fäulnisbakterien ausgeschlossen war; vergl. A. Magnus-Levy (dieses Handbuch, Bd. I. S. 13. Anm.)

für sich, daß der Cystinurie und Diaminurie in letzter Linie ähnliche, vielleicht gemeinsame Ursachen — graduell verschiedene Störungen im Eiweißstoffwechsel — zu Grunde liegen [A. Loewy u. C. Neuberg (14)]. Die Anomalie hat, wenn sie einen leichten Charakter besitzt, allein eine Ausscheidung von Cystin zur Folge, ist sie fortgeschrittener, auch Diaminurie; zeigen doch die Befunde von Werigo, Steyrer und Lawrow (10, 11, 12), daß bei abnormem Verlauf von Verdauungsvorgängen Diamine auftreten können. Nach dieser Anschauung ist es verständlich, daß in vielen Fällen die Cystinurie ohne Ausscheidung von Kadaverin und Putreszin verläuft, und daß von diesen Basen die eine oder beide allmählich verschwinden, erstere aber fortbestehen kann, während das Umgekehrte nie beobachtet ist.

Die durch L. Brieger (13) begründete Anschauung, daß die Diamine Produkte der Eiweißzersetzung sind, ist von A. Ellinger (15) präzisiert; ihm glückte der Nachweis, daß die direkte Muttersubstanz vom Kadaverin das Lysin, vom Putreszin das Arginin resp. die Diaminovaleriansäure ist. Die isolierten Diaminosäuren gingen — am reichlichsten durch anaerobe Fäulnis — unter Abspaltung von Kohlensäure in die Diamine über, und dieselbe Reaktion ist von C. Neuberg (16) auch auf rein chemischem Wege bewerkstelligt worden.

Allem Anschein nach bilden Diaminurie und Cystinurie eine verwandte Gruppe von Störungen im normalen Eiweißumsatz, sie beruhen auf einer Anomalie im Aminosäurenstoffwechsel, die am relativ häufigsten den schwefelhaltigen, seltener den basischen Komplex betrifft, und die sich gelegentlich auch auf andere Eiweißspaltungsprodukte erstrecken kann (vgl. S. 471).

3. Experimentelle Diaminurie.

Durch Verfütterung von Diaminen konnten L. v. Udránszki und E. Baumann (1) Diaminausscheidung herbeiführen; während kleinere Mengen (0,5 g) allem Anschein nach völliger Oxydation anheimfielen, waren nach Verabfolgung von 3 g Putreszinchlorhydrat 0,056 g Dibenzoylverbindung, nach 10 g essigsaurem Kadaverin 0,722 g des entsprechenden Dibenzoates aus dem Harn erhältlich, im letzteren Fall auch aus den Fäzes 0,165 g.

In einem Falle von Cystinurie, der ohne Diaminausscheidung verlief, konnte diese künstlich von A. Loewy und C. Neuberg (14) durch Verabfolgung von Diaminosäuren hervorgerufen werden, und zwar trat nach Argininġabe Putreszin, nach Lysingabe Kadaverin in den Harn über; in den Fäzes waren keine Diamine nachweisbar. Da diese Versuche nicht ohne Umgehung des Darmkanals angestellt sind, schließen sie eine bakerielle Bildung der Diamine aus den Diaminosäuren im Verdauungskanal nicht ohne weiteres aus; eine solche ist aber unwahrscheinlich, wenn man bedenkt, daß der betr. Cystinuriefall, wie lange Zeit kontrolliert ist, ohne chronische Diaminurie verlief, und daß die normale, stets Diaminosäurenkomplexe enthaltende Nahrung nie zur Bildung jener Basen Anlaß gegeben hat. Wahrscheinlich kommt diese künstliche Diaminurie gleich der natürlichen in den Fällen von Cystinurie durch bestimmte Störungen des normalen Eiweißumsatzes zustande.

4. Bedeutung der Diaminurie.

Die chronische, neben Cystinurie verlaufende Diaminurie hat gleich jener einen durchaus harmlosen Charakter; sie ist, wie die Alkaptonurie und bestimmte seltenere Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel, eine Konstitutionsanomalie, die für die Gesundheit ohne Belang zu sein scheint.

Anders könnten vielleicht die Verhältnisse bei der Diaminbildung liegen, die durch bestimmte spezifische Erreger hervorgerufen ist. E. Baumann und L. v. Udránszki haben der Form, in der die Diamine im Darm auftreten, eine große Wichtigkeit beigelegt und einen Unterschied angenommen, je nachdem die Diamine als Salze oder freie Basen vorhanden sind, da besonders letztere die Schleimhäute des Verdauungskanals reizen und toxisch wirken sollten. Demgegenüber fand aber E. Roos (9), daß in seinen Fällen von schweren, mit Diaminausscheidung verbundenen Darmerkrankungen gerade stark saure Reaktion der Entleerungen bestand. Der Anteil, der den Diaminen als solchen an der Heftigkeit jener Erkrankungen zukommt, ist unsicher.

Immerhin sind die Diamine, wie J. Pohl (17) festgestellt hat, nicht ganz ungiftig, und ob ein längeres Auftreten derselben für den Organismus ganz gleichgültig ist, muß im Hinblick auf die Versuche von J. Pohl über die Hemmung wichtiger physiologischer Synthesen — der Bildung von Hippursäure und gepaarten Glukuronsäuren — durch die Diamine zur Diskussion gestellt werden.

Ungewiß ist ferner, ob Beziehungen der Diamine zu der chemisch verwandten Schreiner'schen Base, dem Spermin, und den Leyden-Charcot'schen Kristallen bestehen, in welchen beiden vermutetermaßen zyklische Diamine vorliegen.

5. Erkennung der Diaminurie.

Die Diagnose der Diaminurie stützt sich auf die Isolierung der betreffenden Basen. Diese geschieht entweder mit Hilfe von Benzoylchlorid und Lauge (1) nach L. v. Udránszki und E. Baumann, mittels Sublimat oder Pikrinsäure (13) nach L. Brieger oder durch Phenylisocyanat (18) nach A. Loewy und C. Neuberg.

Literatur.

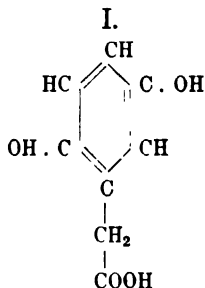
1. L. v. Udránszki u. E. Baumann, Ueber das Vorkommen von Diaminen bei Cystinurie etc. Zt. phys. Ch. **13**. 562. 1889; und **15**. 80. 1891.
2. L. Brieger u. M. Stadthagen, Beitrag zur Kenntnis der Zusammensetzung des Mytilotoxins etc. Virchows Arch. **115**. 490. 1889.
3. J. Cohn, Ueber familiäre Cystinurie. B. klin. W. **1899**. 503.
4. P. J. Cammidge u. A. E. Garrod, Ueber Ausscheidung von Diaminen bei Cystinurie. Maly Tch. **30**. 904. 1900.
5. Ch. E. Simon, Cystinuria. Americ. journ. med. sc. **119**. 39; **123**. 838. John Hopkins Hosp. Bull. **15**. 365.
6. W. Mc. Kim Marriott u. Ch. G. L. Wolf, Cystinuria. American journal medical sciences. **1906**. Februarheft.
7. S. A. García, Ueber Ptomaïne. 4. Mitteil. Zt. phys. Chem. **17**. 577. 1893.

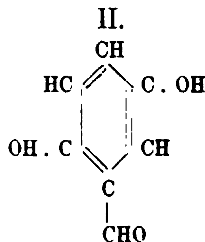
8. E. Roos, Ueber das Vorkommen von Diaminen bei Cholera und Brechdurchfall. B. klin. W. **1893**. Nr. 15. S. 354.
9. E. Roos, Ueber das Vorkommen von Diaminen bei Krankheiten. Zt. phys. Ch. **16**. 192. 1891.
10. B. Werigo, Ueber das Vorkommen des Pentamethylendiamins in Pankreasinfusen. Pflügers Arch. **51**. 362. 1892.
11. A. Steyrer, veröffentlicht in der Arbeit von R. L. Emerson, Ueber das Auftreten von Oxyphenyläthylamin bei der Pankreasverdauung und über fermentative CO_2-Abspaltung. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **1**. 506. 1902.
12. D. Lawrow, Zur Kenntnis des Chemismus der peptischen und tryptischen Verdauung der Eiweißkörper. Zt. phys. Chem. **33**. 312. 1901.
13. L. Brieger, Untersuchungen über Ptomaïne. I. u. II. Berlin 1885.
14. A. Loewy u. C. Neuberg, Ueber. Cystinurie. Zt. phys. Ch. **43**. 338. 1904.
15. Al. Ellinger, Die Konstitution des Ornithins und Lysins. Zugleich ein Beitrag zur Chemie der Eiweißfäulnis. Zt. phys. Ch. **29**. 334. 1900.
16. C. Neuberg, Eine neue Synthese der Diamine. Zt. phys. Ch. **45**. 110. 1905.
17. J. Pohl, Synthesenhemmung durch Diamine. Arch. f. experim. Pathol. **41**. 97. 1898.
18. A. Loewy u. C. Neuberg, Zur Kenntnis der Diamine. Zt. phys. Ch. **43**. 355. 1904.

III. Die Alkaptonurie.

1. Allgemeines.

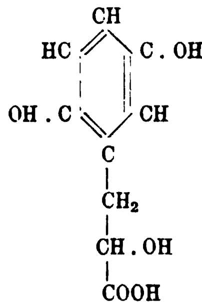
Die Alkaptonurie wurde im Jahre 1859 von Boedeker (1) entdeckt. Charakteristisch ist für sie der Gehalt des Harns an aromatischen Substanzen von Säurenatur, die mit großer Begierde sich mit Alkalien unter Sauerstoffaufnahme verbinden. Diese Reaktion mit Alkali, bei der Schwarzfärbung stattfindet, hat diesen Körpern den Namen Alkaptonsäuren und der Anomalie die Bezeichnung Alkaptonurie eingetragen. Die Alkaptonsubstanzen sind später von W. Ebstein und J. Müller (2) untersucht und für Brenzkatechin gehalten worden. Nach verschiedenen Mißerfolgen anderer Autoren gelang M. Wolkow und E. Baumann (3) im Jahre 1891 die Isolierung eines Alkaptonkörpers. Er erwies sich als ein Derivat des dem Brenzkatechin isomeren Hydrochinons, als Hydrochinonsessigsäure (I). Synthetisch wurde diese Verbindung bald darauf von E. Baumann und S. Fränkel (4) vom Gentisinaldehyd (II) aus dargestellt, und eben wegen der Beziehung zu dieser Substanz führt sie seither auch den Namen Homogentisinsäure.





Die Homogentisinsäure ist in allen Fällen von Alkaptonurie nachgewiesen worden. Neben ihr kommt auch gelegentlich eine zweite aroma-

tische Dioxysäure vor, die R. Kirk (5) aufgefunden hat. Dieselbe Substanz beobachteten später wieder H. Huppert (6) sowie L. Langstein und E. Meyer (7), die sie sporadisch neben der Homogentisinsäure in sehr kleinen Mengen auftreten sahen; sie wurde von ihrem Entdecker Uroleuzinsäure genannt. Nach ihrer Zusammensetzung ist sie eine Dioxyphenylmilchsäure, ihre Konstitution ist nicht sicher bekannt, meistens wird die folgende (Hydrochinonmilchsäure) angenommen, die im wesentlichen auf Analogieschlüsse gestützt ist[1]):



Es ist unentschieden, ob die Uroleuzinsäure sich nur in Ausnahmefällen findet, oder ob sie für gewöhnlich die Homogentisinsäure nur in so geringen Mengen begleitet, daß sie sich meistens dem Nachweise entzieht.

Die erwähnte Schwärzung oder Bräunung des Alkaptonharns tritt selbst ohne besonderen Alkalizusatz — wohl infolge Reaktionsänderung oder Ammoniakbildung — langsam auch an der Luft ein; es sind sogar Fälle bekannt, in denen der frisch gelassene Harn braun gefärbt war und in der Wäsche schwer entfernbare Flecke hinterließ, ein Verhalten, das mehrfach zur Entdeckung der Anomalie geführt hat.

Charakteristisch für den Alkaptonharn ist ferner sein starkes Reduktionsvermögen für alkalische Kupfer- und ammoniakalische Silberlösung; zum Unterschied vom Zuckerurin, der ein gleiches Verhalten zeigt, gärt und dreht er aber nicht. Da die Alkaptonsäuren Phenolcharakter besitzen, geben sie mit verdünntem Eisenchlorid Blau- resp. Grünfärbung. Die Millon'sche Reaktion fällt etwas atypisch aus, indem nicht Rotfärbung, sondern Bildung eines orangegelblichen Niederschlages erfolgt, der sich erst beim Kochen rötet.

Die Alkaptonkörper können aus saurer Lösung durch Aether ausgeschüttelt und auch durch Fällung mit Bleisubazetat isoliert werden; dabei wird die Uroleuzinsäure erst in stärkerer Konzentration niedergeschlagen. In reinem Zustande bilden beide Alkaptonsäuren farblose kristallinische Substanzen; die Homogentisinsäure schmilzt bei 146,5 bis 147°, die Uroleuzinsäure bei 130,5°.

1) Das mangelnde Drehungsvermögen der Verbindung spricht vielleicht gegen die angenommene Formel, die ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält und das Vorkommen einer optisch aktiven Form im Organismus erwarten läßt.

2. Die Alkaptonausscheidung.

Die Alkaptonurie ist in verschiedenen Lebensaltern beobachtet worden. in einigen Fällen war sie mit Sicherheit angeboren, sie ist auch ähnlich der Pentosurie und Cystinurie bei Geschwistern konstatiert, so von R. Kirk (5), H. Emden (8), A. E. Garrod (9) und O. Schumm (11), und bei Kindern blutsverwandter Eltern [E. Meyer (10)].

Die Menge der ausgeschiedenen Alkaptonsäuren schwankt nach M. Wolkow und E. Baumann (3) zwischen 0,2 und 0,4 %, d. h. beträgt ca. 3—6 g pro Tag. In den gleichen Grenzen bewegen sich die von W. Falta und L. Langstein (12), sowie von O. Neubauer und W. Falta (13) vorgenommenen Bestimmungen; etwas höhere Werte, bis 7 g pro die. fanden gelegentlich L. Langstein und E. Meyer (7), die höchste bekannte Ausscheidung sah O. Schumm (11), 16,8 g innerhalb 24 Stunden.

Die Anomalie ist meist chronisch und besteht das ganze Leben hindurch, anscheinend ohne Nachteile für ihre Träger. Auch passagere symptomatische Formen sind gelegentlich beobachtet bei Diabetes [A. Geyger (14)], bei Leberzirrhose, Tuberkulose [W. v. Moraczewski (15)], Pyonephrose [A. Slose (16)], Magenkatarrh etc. Diese Fälle sind bei F. Mittelbach (17) zusammengestellt. Ein ursächlicher Zusammenhang der Alkaptonurie mit den anderen Erscheinungen ist nicht erwiesen. H. Albrecht und E. Zdarek (18) haben die Vermutung geäußert. daß die eigentümliche Bräunung der Knorpel bei der Ochronosis mit der Alkaptonurie in Beziehung stände, doch gelang es L. Langstein (19) nicht, in dem Harn eines mit jener Knorpelkrankheit Behafteten Alkaptonsäuren nachzuweisen [vergl. auch L. Pick (20)].

Neuerdings hat Bandel (21) die Beobachtung mitgeteilt, daß in einem Falle dieser Anomalie das Ohrenschmalz starke Braunfärbung aufwies [1]).

3. Beziehungen der Alkaptonurie zum Eiweißstoffwechsel. Theorie der Alkaptonurie.

Aehnlich wie bei der Pentosurie tritt bei der Alkaptonurie das praktische Interesse erheblich hinter dem theoretischen zurück, da uns diese Anomalie bedeutungsvolle Einblicke in bestimmte Kapitel des Proteïnumsatzes ermöglicht hat.

Die chemische Natur der Alkaptonkörper, namentlich ihre Zuhehörigkeit zur aromatischen Reihe, hat schon früh den Gedanken an eine Beziehung zu den zyklischen Bausteinen des Eiweißmoleküls nahegelegt. und die erste experimentelle Prüfung dieser Vermutung bestätigte sofort ihre Richtigkeit.

E. Baumann und M. Wolkow fanden nämlich (3), daß reines Tyrosin im Organismus des Alkaptonurikers fast quantitativ in Homogentisinsäure übergeht; nach Verabfolgung von 10 g der Oxyphenylamino-

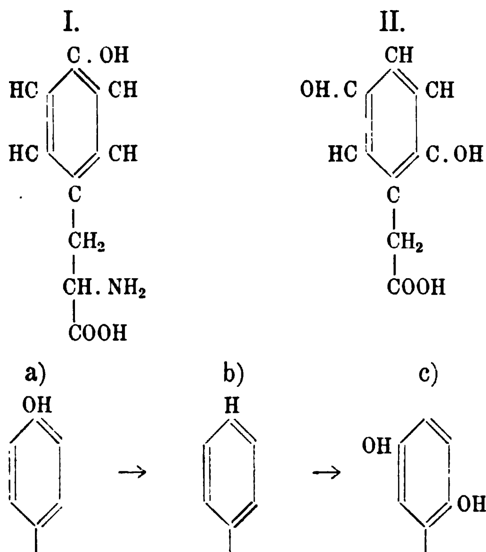
1) Aus den vorliegenden kurzen Angaben ist nicht ersichtlich, inwieweit der Zusammenhang zwischen der Anomalie und der Färbung des Cerumens bewiesen ist.

propionsäure (Tyrosin) per os wurden 7,5 g Homogentisinsäure ausgeschieden, d. h. mehr als 80 % der theoretisch möglichen Menge. F. Mittelbach (17) fand sogar 93,5 % von verabreichtem Tyrosin in Form von Homogentisinsäure wieder.

Auch andere Erfahrungen, die kurze Zeit darauf gemacht wurden, sprachen für einen Zusammenhang zwischen Alkaptonsäuren und der aromatischen Gruppe des Eiweißes. H. V. Ogden (22) sowie P. Stange (23) zeigten, daß bei ausschließlicher Eiweißkost die Alkaptonmenge um $^1/_4$ bis um $^1/_2$mal größer ist als bei gemischter Nahrung.

Auf Grund dieser Befunde zögerten Baumann und Wolkow nicht, die Alkaptonurie als eine Anomalie im Stoffwechsel der aromatischen Eiweißgruppe, speziell des Tyrosins, zu betrachten, und entwickelten über diesen Hergang die folgende Vorstellung.

Die Konstitution des Tyrosins (I) einerseits und der Homogentisinsäure (II) andererseits ist eine solche, daß eine direkte Entstehung der Alkaptonsubstanz aus dem Eiweißspaltungsprodukt unmöglich ist. Der Uebergang wird aber durch spezifische Bakterien im Darmkanal der Alkaptonuriker bewirkt; dabei erfährt zuerst die Phenolhydroxylgruppe (a) eine Reduktion (b), und die dann erfolgende zweifache Hydroxylierung des Benzolkerns (c) ist ganz analog dem bekannten Uebergang des Benzols selber in Hydrochinon.



Man sieht, daß diese Vorstellung für die Erklärung der Alkaptonurie zu einer ähnlichen Hilfshypothese greift, wie die, welche s. Z. von Baumann für die Cystinurie entwickelt wurde. So wenig wie diese, hat sie einer schärferen Kritik standgehalten. Gegen eine Bildung der Homogentisinsäure durch abnorme und spezifische Darmbakterien sprachen schon Versuche, die Baumann's Schüler H. Embden (8) angestellt hat; diesem gelang es nicht, durch verschiedenartige Desinfektionsmittel

im Verdauungskanal die supponierte Bakterientätigkeit und die Alkaptonurie zu beinflussen.

Ein wesentlicher Fortschritt in der Erkenntnis vom Wesen der Alkaptonurie ist jedoch erst durch Anstellung exakter Stoffwechselversuche bei dieser Anomalie erreicht worden. Durch solche hat zunächst Mittelbach (17) gegen die Theorie von der intestinalen Entstehung der Homogentisinsäure einen entscheidenden Schlag geführt. Aus seinen Hungerversuchen ergibt sich klar, daß die ausgeschiedenen Alkaptonsäuren nicht allein dem Nahrungseiweiß, sondern auch dem Organproteïn entstammen. Mittelbach fand bei voller Kost als Tagesmenge 4,66 g Alkaptonsäure; bei Eiweißentziehung betrug sie noch 2,97 g, selbst im Hunger hielt sie sich fast auf der Hälfte des ursprünglichen Wertes, auf 2,57 g. L. Langstein und E. Meyer (7) zeigten sodann, daß bei einer ausschließlichen Fett-Kohlenhydratkost im Harn die Alkaptonsäuren zwar abnahmen, aber keineswegs verschwanden; daraus folgt ebenso wie aus Mittelbach's Hungerversuch, daß sie auch aus dem Organeiweiß hervorgehen können.

Dadurch ist die Alkaptonurie als eine Stoffwechselanomalie gekennzeichnet, die durch ungewöhnliche Vorgänge in den Geweben zustande kommt und eine ganz andere Bedeutung besitzt, als eine quasi extra corpus im Darmkanal durch fremde Lebewesen hervorgerufene Erscheinung.

Eine einfache Rechnung lehrte nun, daß der umgesetzte Tyrosinkomplex der Organproteïne unmöglich die Höhe der Homogentisinsäureausscheidung decken konnte, da der Tyrosingehalt der gewöhnlichen Eiweißkörper viel zu klein ist, und führte zu der Forderung, daß ein anderes aromatisches Radikal mit in Betracht komme.

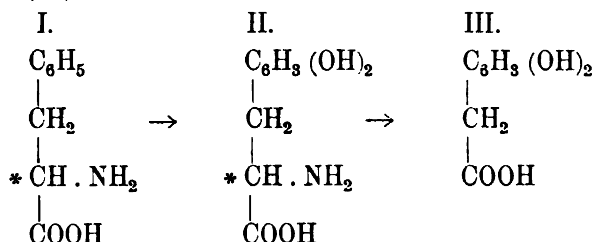
Zu einem ähnlichen Ergebnis führte ein Versuch mit Kaseïnernährung, in dem das präformierte Tyrosin nur eben gerade die gebildete Homogentisinsäuremenge zu liefern vermocht hätte.

Weitere, außerordentlich wichtige Bereicherungen der Kenntnis von der Entstehung der Alkaptonurie brachten die Versuche von E. Meyer, W. Falta und L. Langstein.

Zunächst wurde der geforderte zweite aromatische Rest von W. Falta und L. Langstein (12) in dem der Oxyphenylaminopropionsäure (Tyrosin) nahestehenden Phenylalanin (Phenylaminopropionsäure) aufgefunden[1]). Die natürlich vorkommende l-Form ging im Organismus des Alkaptonurikers angenähert quantitativ in Homogentisinsäure über, während die optisch inaktive Racemform nur zu ca. 50 % dazu befähigt zu

1) Schon Baumann und Wolkow haben darauf hingewiesen, daß neben dem Tyrosin möglicherweise Phenylalanin als Muttersubstanz der Alkaptonkörper in Betracht zu ziehen sei. Auf Grund von Versuchen mit Phenylglykokoll und Phenylessigsäure war aber Embden (8) zu der Ansicht gekommen, daß kein hydroxylfreies Benzolderivat, auch nicht das Phenylalanin, an der Bildung der Homogentisinsäure beteiligt sei.

sein schien, entsprechend ihrem Gehalt an 50 % körperfremden d-Phenylalanins. Später fand jedoch W. Falta (24), daß auch vom racemischen Phenylalanin bis zu 86,5 % in Homogentisinsäure verwandelt werden, so daß demnach die sterische Konfiguration keinen Einfluß auf die Alkaptonbildung hätte. Dieses Verhalten ist insofern auffallend, als J. Wohlgemuth (25) für eine Reihe anderer Aminosäuren festgestellt hat, daß der Antipode der natürlich vorkommenden Form den Organismus passiert und im Harn erscheint. Offenbar spielen hier die absoluten Mengenverhältnisse eine entscheidende Rolle, denn auch Wohlgemuth fand, daß kleine Mengen körperfremder Aminosäuren im Organismus zerstört und nur größere unzersetzt ausgeschieden werden. Wenn aber nach voraufgegangener Kernhydroxylierung (II) die Umwandlung der Seitenkette vom Phenylalanin (I) durch Desamidierung und Oxydation analog der des Tyrosins (vergl. S. 483) einsetzt, so geht die Asymmetrie verloren, und es entsteht aus d- und l-Form dieselbe Hydrochinonessigsäure = Homogentisinsäure (III):



Durch Untersuchungen über das Schicksal einer größeren Reihe aromatischer Säuren — ein Teil derselben war bereits als Umwandlungsprodukt der aromatischen Gruppen von E. und H. Salkowski sowie M. Nencki und E. Baumann bei der bakteriellen Eiweißzersetzung gefunden worden — im Organismus in der Norm und bei Alkaptonurie gelangten O. Neubauer und W. Falta (13) zu der Annahme, daß der normale Abbau des aromatischen Komplexes mit der Hydroxylierung des Benzolkernes in 2, 5-Stellung beginne, dann zur Sprengung des Benzolringes führe und schließlich zur totalen Oxydation schreite. Demnach besteht nach Falta (24) die Stoffwechselstörung der Alkaptonurie in dem völligen Unvermögen, den hydroxylierten Benzolring weiter aufzuspalten. Gestützt auf Angaben[1]) von M. Gonnermann (26), F. Czapek (27) und R. Bertel (28), daß Homogentisinsäure ein normales Abbauprodukt des Tyrosins und Phenylalanins in der Pflanze ist, nimmt Falta auch für den tierischen Organismus einen analogen Abbau an, zumal H. Embden (8) früher die ziemlich weitgehende Verbrennbarkeit der Homogentisinsäure im Organis-

1) In einer vor kurzem ausgeführten Untersuchung konnten E. Schulze und N. Castoro (29) diese Angaben über das Auftreten von Homogentisinsäure im Stoffwechsel der Pflanze nicht bestätigen.

Gegen die Annahme, daß im tierischen Organismus in der Norm der Abbau von Tyrosin und Phenylalanin über die Alkaptonsubstanzen erfolge, hat F. Knoop (35) Bedenken erhoben.

mus des normalen Menschen, aber Resistenz beim Alkaptonuriker festgestellt hat.

Die Alkaptonurie beruht darnach nicht auf einer abnormen Bildung von Homogentisinsäure, sondern auf der mangelnden Weiterverarbeitung[1]), ein Zustand, der den Verhältnissen bei der Cystinurie (siehe S. 470) vergleichbar wäre.

Im Einklange mit dieser Anschauung steht das Ergebnis der Stoffwechselversuche bei Alkaptonurie; der Eiweißumsatz verläuft genau wie in der Norm, die Stickstoffausscheidung ist nicht gestört. Bemerkenswerterweise erfolgt die einer bestimmten Tyrosin- und Phenylalaninmenge entsprechende Alkaptonausscheidung sehr viel rascher als die Elimination des N. Dieses Verhalten, das gleichsinnig von W. Falta (24) bei der Superposition reiner Eiweißkörper auf eine Standardernährung, von L. Langstein und E. Meyer (7) bei der Ablösung einer proteïnarmen durch eine eiweißreiche Kost konstatiert wurde, lehrt, daß die aromatischen Gruppen der Proteïnstoffe frühzeitig abgespalten und nach Desamidierung rasch als Homogentisinsäure in den Harn des Alkaptonurikers übertreten, während die Stickstoffausscheidung einen ganz anderen und langsameren Verlauf nimmt.

Die Alkaptonurie ist in so ausgeprägter Weise als eine Störung im Stoffwechsel der aromatischen Eiweißgruppe gekennzeichnet, daß unter geeigneten Ernährungsbedingungen Phenylalanin und Tyrosin angenähert quantitativ in Homogentisinsäure übergehen, wobei natürlich eine bakterielle Zersetzung kleiner Mengen aromatischer Substanz im Darmkanal wohl nicht ausbleibt.

Dieser Charakter der Stoffwechselstörung als einer sozusagen maximalen Alkaptonurie kommt auch in der Höhe der durchschnittlichen Homogentisinsäureausscheidung zum Ausdruck. Aus einer Zusammenstellung von A. E. Garrod (9) ersieht man, daß die in 24 Stunden produzierte Quantität von Homogentisinsäure bei Erwachsenen ziemlich konstant, bei Kindern entsprechend niedriger, d. h. immer ziemlich so groß ist, wie sie bei der betr. gemischten Nahrung sein kann. Auch die später beobachteten Fälle fügen sich im großen und ganzen dieser Anordnung Garrod's.

Bei der scharf begrenzten Abhängigkeit der Alkaptonausscheidung vom Gehalt der Proteïnstoffe an den aromatischen Komplexen ist es nicht wunderbar, daß willkürlich vorgenommene Veränderungen dieser Gruppe in der Beziehung zur Homogentisinsäureproduktion zum Ausdruck kommen. In der Tat hat W. Falta (24) konstatieren können, daß weder Dibromtyrosin, nach Brom- oder Jodkaseïn, bei denen das Halogen im aromatischen Komplex sitzt, Alkaptonkörper bilden. Das ist schon deshalb nicht auffallend, weil nach den Versuchen von

---

1) Schon L. Garnier und G. Voirin (34) hatten — allerdings ohne jede experimentelle Begründung — die Hypothese aufgestellt, daß die intermediäre Homogentisinsäurebildung aus Tyrosin ein normaler Stoffwechselvorgang sei.

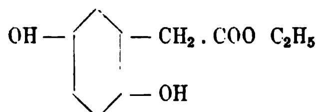
M. Mosse und C. Neuberg (30) mit Jodalbumin auch für den normalen Organismus der aromatische Komplex durch den Eintritt von Jod derart verändert wird, daß an Stelle der gewöhnlichen Oxydationsprodukte o-Jodbenzoesäure im Blute und o-Jodhippursäure im Harn (wenigstens beim Hund und Kaninchen) auftreten.

Da in der Homogentisinsäure also nichts anderes vorliegt als ein auf einer niederen Stufe des Abbaus stehengebliebenes, in der Norm vollständig oxydables Stoffwechselprodukt, so ist die Annahme (7) nicht wahrscheinlich, daß bei der Alkaptonurie eine Verarmung des zirkulierenden Eiweißes an aromatischen Gruppen bestehe. Tatsächlich fanden dann auch W. Falta und E. Abderhalden (31) die Blutproteïne bei Alkaptonurie hinsichtlich ihres Gehaltes an Tyrosin und Phenylalanin normal zusammengesetzt; freilich reicht die heutige Methodik zur Erkennung sehr feiner Unterschiede, die man hier nur erwarten könnte, noch nicht aus. Im Serum konstatierten die genannten Autoren die Anwesenheit von Homogentisinsäure, sodaß auch nach diesen Resultaten sich die Alkaptonurie als unabhängig von den Vorgängen im Darm bei der Resorption und in den Nieren erweist.

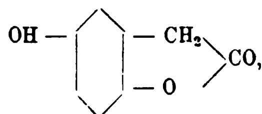
4. Diagnose der Alkaptonurie.

Schon im allgemeinen Teil sind die charakteristischen Eigenschaften des stark reduzierenden Alkaptonharns angegeben, die zur Entdeckung der Anomalie geführt haben. Hinzugefügt sei noch, daß der Harn bei Alkaptonurie meist beträchtliche Azidität besitzt. Trotz der relativ großen Mengen ausgeschiedener Homogentisinsäure, ist wie Erich Meyer (10) festgestellt hat, der Ammoniakgehalt des Harnes nicht vermehrt, so daß die Alkaptonurie nicht die Erscheinungen einer Säurevergiftung hervorruft. Ungeachtet der nahen chemischen Verwandtschaft mit den Phenolen geht die Homogentisinsäure weder eine Aetherschwefelsäure- noch Glukuronsäurepaarung ein, ein Verhalten, das mit der beträchtlichen physiologischen Indifferenz im Einklange steht.

Zur Erkennung der Alkaptonsäure reicht das charakteristische Verhalten des alkalisierten Harnes in praxi fast immer aus. Eine Farbenreaktion gibt die Homogentisinsäure außerdem mit $FeCl_3$, das noch in einer Verdünnung von 1 : 4000 vorübergehende Bläuung erzeugt. Mit Millon's Reagenz tritt Orangefärbung, keine Rötung, ein; erst beim Kochen färbt sich der entstandene gelbliche Niederschlag ziegelrot. Zur sicheren Identifizierung kann das Bleisalz $[(C_8H_7O_4)_2Pb + 3H_2O]$ dienen, das bei 214—215° schmilzt; aber die Bestimmung des an sich charakteristischen Schmelzpunktes wie des Kristallwassergehaltes stößt bei der Zersetzlichkeit des Bleisalzes auf Schwierigkeiten. Erich Meyer empfiehlt die Darstellung des Homogentisinsäureäthylesters



der schwerlöslich ist und bei 119° schmilzt. Bei ungenügender Veresterung kann dabei als Zwischenprodukt das Homogentisinsäurelakton, das Anhydrid der Formel



auftreten, das sich bei 191° verflüssigt, sich im Gegensatz zur freien Homogentisinsäure mit Millon's Reagenz rot und in schwach ammoniakalischer oder sodaalkalischer Lösung intensiv hellblau färbt, um schliesslich über dunkelviolett die charakteristische Alkaptonnuance anzunehmen.

Die Darstellung der selten vorkommenden Uroleuzinsäure geschieht aus den Mutterlaugen der Homogentisinsäure; sie zeigt ähnliche Reaktionen und schmilzt bei 130,5°.

Die

quantitative Bestimmung der Alkaptonsäuren im Harn

geschieht nach E. Baumann (32) durch Titration mit ammoniakalischer $\frac{n}{10}$ - Silberlösung, von der 1 ccm 0,004124 g Homogentisinsäure entspricht. (Zur getrennten Bestimmung der Uroleuzinsäure ist keine besondere Methode bekannt.) Ein auf demselben Prinzip beruhendes, etwas modifiziertes Verfahren hat G. Denigès (33) angegeben.

Das Reduktionsvermögen der Alkaptonharne kann beträchtlich sein, es ist nach Denigès gegen Fehling'sche sowie Silberlösung etwa 9—10mal so hoch als das eines prozentisch ebenso starken Zuckerharnes.

In diesem starken Reduktionsvermögen liegt ein praktisch wichtiges Moment, insofern als dieses Verhalten zur Verwechslung mit Zucker Anlaß geben kann und auch geführt hat. [L. Garnier und G. Voirin (34).] Das Fehlen des Gärungsvermögens und der Mangel an optischer Aktivität gestatten jedoch mit Leichtigkeit die Unterscheidung der Alkaptonkörper von der Glukose.

Eine

Therapie

der Alkaptonurie ist nicht bekannt und bei dem harmlosen und für ihre Träger ungefährlichen Charakter dieser Stoffwechselstörung auch kaum nötig; freilich stellen die bisweilen durch den Alkaptonharn in der Wäsche hervorgerufenen dunklen Flecke eine gewisse Belästigung dar.

Literatur.

1. Boedeker, Zt. ration. Med. [3]. 7. 138. 1859.
2. W. Ebstein u. J. Müller, Brenzkatechin im Urin eines Kindes. Virchows Arch. 62. 554. 1875.
3. M. Wolkow u. E. Baumann, Ueber das Wesen der Alkaptonurie. Zt. phys. Ch. 15. 228. 1891.

4. E. Baumann u. S. Fränkel, Ueber die Synthese der Homogentisinsäure. Zt. phys. Ch. **20**. 219. 1894.
5. R. Kirk, Brit. med. Journ. **1886**. 1017; **1888**. 232; **1889**. 1149.
6. H. Huppert, Ueber die Alkaptonsäuren. Zt. phys. Ch. **23**. 412. 1897.
7. L. Langstein u. E. Meyer, Beiträge zur Kenntnis der Alkaptonurie. D. Arch. klin. Med. **78**. 161. 1903.
8. H. Embden, Beiträge zur Kenntnis der Alkaptonurie. I. u. II. Zt. phys. Ch. **17**. 182. 1892; **18**. 304. 1893.
9. A. E. Garrod, The Lancet. **1903**. Dezember.
10. Erich Meyer, Ueber Alkaptonurie. Deutsch. Arch. klin. Med. **70**. 443. 1901.
11. O. Schumm, Beiträge zur Kenntnis der Alkaptonurie. M. med. W. **1904**. Nr. 36.
12. W. Falta u. L. Langstein, Die Entstehung der Homogentisinsäure aus Phenylalanin. Zt. phys. Ch. **37**. 513. 1903.
13. O. Neubauer u. W. Falta, Ueber das Schicksal einiger aromatischer Säuren bei der Alkaptonurie. Zt. phys. Ch. **42**. 81. 1904.
14. A. Geyger, Pharmazeut. Ztg. **37**. 488. 1892.
15. W. v. Moraczewski, Ctb. inn. Med. **1896**. Nr. 7.
16. A. Slose, Un nouveau cas d'alcaptonurie. Ctb. med. Wiss. **1895**. 684.
17. F. Mittelbach, Ein Beitrag zur Kenntnis der Alkaptonurie. Deutsch. Arch. klin. Med. **71**. 50. 1901.
18. H. Albrecht u. E. Zdarek, Ueber Ochronose. Zt. Heilk. **23** [3]. 366 u. 379. 1902.
19. L. Langstein, Zur Kenntnis der Ochronose. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**. 145. 1904.
20. L. Pick, Ueber die Ochronose. B. klin. W. **1906**. Nr. 16 u. ff.
21. Bandel, Ueber Alkaptonurie. D. med. W. **1906**. Nr. 12. S. 487.
22. H. V. Ogden, Ein Fall von Alkaptonurie. Zt. phys. Ch. **20**. 280. 1894.
23. P. Stange, Ueber einen Fall von Alkaptonurie. Virchows Arch. **146**. 86. 1896.
24. W. Falta, Der Eiweißstoffwechsel bei Alkaptonurie. Habilitationsschrift. Naumburg a. S. 1904. Lippert & Co.
25. J. Wohlgemuth, Ueber das Verhalten stereoisomer Substanzen im Tierkörper. Ber. d. D. chem. Ges. **38**. 2064. 1905.
26. M. Gonnermann, Homogentisinsäure, die farbebedingende Substanz dunkler Rübensäfte. Pflügers Arch. **82**. 289. 1900.
27. F. Czapek, Ber. d. D. botan. Ges. **20**. 1902; **21**. 1903.
28. R. Bertel, Ber. d. D. botan. Ges. **20**. 454. 1902.
29. E. Schulze u. N. Castoro, Bildet sich Homogentisinsäure beim Abbau des Tyrosins in den Keimpflanzen? Zt. phys. Chem. **48**. 396. 1906.
30. M. Mosse u. C. Neuberg, Ueber den physiologischen Abbau von Jodalbumin. Zt. phys. Ch. **37**. 427. 1903.
31. E. Abderhalden u. W. Falta, Die Zusammensetzung der Bluteiweißstoffe in einem Falle von Alkaptonurie. Zt. phys. Ch. **39**. 143. 1903.
32. E. Baumann, Ueber die Bestimmung der Homogentisinsäure im Alkaptonharn. Zt. phys. Ch. **16**. 268. 1891.
33. G. Denigès, Ueber einen bemerkenswerten Fall von Alkaptonurie und über ein rasches Verfahren zur Bestimmung von Alkapton. Journ. d. Pharm. et de Chim. [6]. **5**. 50. 1897.
34. L. Garnier u. G. Voirin, Arch. de Physiologie [5]. **4**. 225. 1892.
35. F. Knoop, Der Abbau aromatischer Fettsäuren im Tierkörper. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **6**. 150. 1905.

Zehntes Kapitel.

Die Oxalurie.

Von

Carl Neuberg (Berlin).

1. Allgemeines.

Oxalsaure Salze bilden einen konstanten Bestandteil der mit dem Harn zur Ausscheidung gelangenden organischen Substanzen. Gewisse Unregelmäßigkeiten dieser Ausscheidung, die weder einheitlicher Art noch stets nachweislich Störungen im Nahrungsumsatz sind, faßt man unter dem Namen Oxalurie zusammen. Diese Bezeichnung für jene Verhältnisse, deren Auffassung als eine besondere Stoffwechselanomalie in des Wortes strenger Bedeutung heute vielleicht nicht mehr ganz angebracht ist, entstammt einer sehr frühen Periode der Stoffwechsellehre, die, zurückgehend auf Prout (1), bestimmte klinische Krankheitserscheinungen vom Wesen der Neurasthenie und Verdauungsaffektionen auf das Bestehen einer Oxalurie zurückgeführt hat.

Diese Auffassung hat einer verschärften analytischen Kontrolle der Oxalsäureausscheidung, die größtenteils erst in den letzten Jahren erfolgt ist, nicht stand gehalten.

2. Vorkommen der Oxalsäure.

Die Oxalsäure $\left(\begin{array}{c}COOH\\ |\\ COOH\end{array}\right)$ ist in den Vegetabilien weit verbreitet, namentlich in Form des Calcium $\begin{array}{c}COO\\ |\\ COO\end{array}\!\!>\!Ca$ und sauren Kaliumsalzes COOH—COOK (Kleesalz). Im Harn findet sie sich gleichfalls als Salz, und zwar vorwiegend als Kalk- und Magnesiumverbindung, von denen im reinen Zustande die erste unlöslich, die zweite schwerlöslich ist. Daneben kommen im Urin nach Buchheim und Piorkowski (2) auch lösliche Alkalioxalate vor. Das Oxalatsediment besteht überwiegend aus dem Kalksalz, das dimorph ist und in Form von Plättchen im monoklinischen System, in Form von Oktaëdern im tetragonalen kristallisiert. Die Kristalle von der ersterwähnten Gestalt sind das Monohydrat $C_2O_4Ca + H_2O$, die von der zweiten das Trihydrat $C_2O_4Ca + 3H_2O$.

Die Menge der als Sediment vorhandenen Oxalsäure ist durchaus kein Maß für den wahren Gehalt des Harnes. Jüngst konnten G. Klemperer und F. Tritschler (3) die schon von P. Fürbringer (4) hervorgehobene Tatsache in zahlreichen Fällen als sicher erweisen, daß selbst bei fehlendem Sediment der Urin verhältnismäßig viel Oxalsäure enthalten und umgekehrt bei reichlicher fester Ausscheidung relativ oxalsäurearm sein kann. Denn die Ausscheidung der Kristalle, die gelegentlich neben Oxalat auch Calciumkarbonat enthalten können [Dunlop (5)], hängt weniger von der absoluten Menge, als von gewissen physikalischen und chemischen Faktoren ab, von der Harnazidität, dem Verhältnis der Oxalsäure bindenden Basen Kalk und Magnesia zu einander und der Gegenwart von Alkalien.

Daß im Harn das an sich unlösliche Calciumoxalat in Lösung bleibt, führte man früher nach Neubauer (6) und Fürbringer (7) auf die durch das saure phosphorsaure Natrium bewirkte Azidität zurück. Daneben kommt aber nach G. Klemperer und F. Tritschler (3) wesentlich noch ein anderer Faktor in betracht, das Verhältnis von Kalk zu Magnesia. Die Autoren zeigten und H. Rosin (8) bestätigte ihre Angaben, daß bei einem Verhältnis der beiden Basen $CaO : MgO = 1 : 0,8$ bis $1 : 1,2$ und bei einem absoluten Gehalt des Harnes an Magnesia von etwa 0,02 % das Calciumoxalat völlig in Lösung bleibt.

Diese Verhältnisse sind für die Frage der Oxalsäureausscheidung von ausschlaggebender Bedeutung, während den älteren Beurteilungen lediglich auf die Sedimentmenge hin kein Wert beigemessen werden kann.

Außer in Form von Salzen findet sich Oxalsäure auch noch in gebundener Form im Harn, gepaart mit Harnstoff als Oxalursäure: $NH_2 . CO . NH . CO . COOH$. E. Schunck (9) hat im Jahre 1867 als erster auf das Vorkommen präformierter Oxalursäure als Ammonsalz im menschlichen Harn hingewiesen und Neubauer (10) hat diese Angabe bestätigt. Aehnlich wie die gepaarten Schwefelsäuren wird auch die Oxalursäure durch heiße verdünnte Mineralsäuren gespalten, aber umgekehrt vollzieht sich auch im Reagensglase die Synthese aus den Komponenten viel leichter. Die Möglichkeit, daß die Oxalursäure des Harnes erst bei der Verarbeitung entsteht, war daher nicht ausgeschlossen; erst durch die Untersuchungen von E. Salkowski (11) sowie A. M. Luzzatto (12) ist die Frage im Sinne des präformierten Vorkommens entschieden.

Die normal im Harn vorhandene Menge Oxalsäure ist nur gering; die mittlere Tagesquantität beträgt bei gewöhnlicher Nahrung nach Dunlop (5) 0,017 g; Fürbringer (4) fand 0,020 g pro die, W. Autenrieth und H. Barth (13) geben 0,015 g an.

In den menschlichen und tierischen Organen trifft man gleichfalls kleine und wechselnde Mengen Oxalsäure an; ziemlich erheblich ist, wie schon erwähnt, der Gehalt vieler Vegetabilien, ein für die Beurteilung der Oxalurie als Stoffwechselanomalie wichtiger Faktor.

Der Gehalt unsrer gebräuchlichsten Nahrungs- und Genußmittel an Oxalsäure ist ungefähr folgender: Kakao 4,5 g, Tee 3,7 g, Sauerampfer 3,6 g, Spinat 3,2 g, Pfeffer 3,2 g, Rhabarber 2,4 g, Feigen 1,0 g, Schokolade 0,9 g, Kartoffeln 0,4 g, Rote Rüben 0,4 g, Grüne Bohnen 0,2 g, Kaffee 0,1 g, Tomaten 0,05 g, Kohl 0,02 g pro kg Substanz.

In tierischen Organen fand Cippolina (14) für je 1000 g: Thymus 0,025—0,012 g, Milz 0,018 g, Lunge 0,012 g, Leber 0,006—0,011 g und in den Muskeln Spuren.

Weitere Angaben siehe bei Esbach[1]) (15), E. Salkowski (39), N. Stradomsky (16), G. Pierallini (17) und A. M. Luzzatto (12).

2. Herkunft der Oxalsäure.

Oxalsäure wird außerordentlich häufig als Oxydationsendprodukt bei chemischen Prozessen der mannigfachsten Art beobachtet. Auch im Organismus kann die Oxalsäure als ein Endprodukt der Oxydation auftreten, aber aus den Untersuchungen der letzten Jahre geht hervor, daß wir außer dieser Bildung durch Abbau auch eine Abstammung aus dem präformierten Gehalt der Nahrung annehmen, also zwei Quellen der Oxalurie berücksichtigen müssen.'

a) Die alimentäre Oxalurie.

Bis auf den heutigen Tag ist trotz vieler darauf gerichteter Untersuchungen die Frage unentschieden, ob die Oxalsäure überhaupt in den Geweben des Organismus einer eigentlichen Verbrennung zugänglich ist. Bewiesen aber ist, daß wenigstens ein Teil unverändert ausgeschieden wird.

Allerdings gehen Oxalsäureausscheidung und Zufuhr nicht parallel, aber die Gründe hierfür sind leicht ersichtlich. Denn die Ausscheidung hängt von dem resorbierten Anteil der verfütterten Menge ab [G. Pierallini (17), L. Leignes Bakhoven (52)].

Von der Oxalsäure, die in den Nahrungsmitteln in unlöslicher Form, als Kalksalz, zugegen ist, — und das ist der überwiegende Teil — kann höchstens diejenige Menge zur Resorption gelangen, die im Verdauungskanal in den löslichen Zustand übergeführt ist. Diese Aufschließung findet partiell durch den Magensaft statt; aber der im Magen und den Darmabschnitten mit saurer Reaktion nicht resorbierte Teil wird durch die Alkalien des Darms und die dort nie fehlenden Kalksalze wieder in unresorbierbares unlösliches Calciumoxalat zurückverwandelt, das dann zusammen mit löslichen, aber gleichfalls nicht resorbierten Mengen nach N. Stradomsky (16) sowie G. Klemperer und F. Tritschler (3) durch Darmfäulnis teilweise zerstört wird. Damit steht im Einklange, daß nach den Erfahrungen von Dunlop (5), L. Mohr und H. Salomon (18) sowie Rosenqvist (19) durch Säuregabe die Oxalurie gesteigert, durch Alkaliverabfolgung vermindert werden kann. Damit befindet sich weiter in Ueber-

---

1) Die Esbach'schen Daten sind noch mit unzuverläßlichen Methoden der Oxalsäurebestimmung gewonnen und daher nicht genau.

einstimmung, daß subkutan injizierte lösliche Oxalate, wie Gaglio (20) fand, sehr vollständig in den Harn übergehen.

Für das Kaninchen haben allerdings W. Authenrieth und H. Barth (13) den Nachweis geliefert, daß es Dosen von 1 g Oxalsäure für den Tag, als Natriumsalz per os gegeben, vollständig zu resorbieren und zu zerstören vermag.

O. Minkowski (21) hat in richtiger Würdigung dieser Verhältnisse die Ansicht ausgesprochen, daß die einmal resorbierte Oxalsäure

$$\begin{array}{l} O = C - OH \\ \quad | \\ O = C - OH \end{array}$$

durch die oxydativen Vorgänge in den menschlichen Organen nicht mehr verändert werde, ähnlich wie der Phosphor (P) oder das Kohlenoxyd (CO). Gemeinsam ist allen diesen Verbindungen der Mangel an Wasserstoffatomen an dem in Betracht kommenden Element, die nach Schmiedeburg für den Eintritt der Oxydation unentbehrlich sind.

Die Mengen, die bei dieser Oxalsäureausscheidung exogenen Ursprungs im Harn des Menschen erscheinen, sind natürlich schwankend, entsprechend dem ungleichen Gehalt der Nahrungsvegetabilien und den wechselvollen physiologischen Bedingungen.

Wie ersichtlich hängt die Oxalsäureausscheidung durch den Harn ganz wesentlich von den Vorgängen im Verdauungskanal ab; wenn frühere Autoren funktionelle und nervöse Störungen des Verdauungsapparates als eine Folge der Oxalurie betrachteten, so handelt es sich hier wohl zumeist um eine Verwechslung von Ursache und Wirkung.

b) Die Oxalsäureausscheidung endogenen Ursprunges.

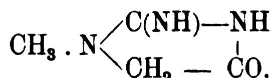
Wie erwähnt, besteht für die Oxalurie neben der exogenen Quelle auch eine endogene.

Schon vor 21 Jahren hat W. Mills (22) in einer unter Salkowski's Leitung ausgeführten Arbeit den Nachweis geführt, daß auch bei vegetabilienfreier Nahrung, bei ausschließlicher Fleischkost, sich Oxalsäure im Harn findet, ein Resultat, zu dem unter etwas anderen Versuchsbedingungen ebenfalls A. Auerbach (23) gelangt ist. Bei reiner Milch- und Zuckernahrung sah auch H. Lüthje (24) noch Oxalsäureausscheidung, und derselbe Autor fand, daß selbst im Hunger, am 12. Tage, die Oxalsäure nicht aus dem Harne verschwindet.

Die Beobachtung, daß gerade eine proteïnreiche Nahrung eine relativ hohe Oxalsäureausscheidung hervorruft, legte den Gedanken nahe, unter den Eiweißkörpern und ihren Spaltungsprodukten bestimmte Vorstufen der Oxalsäure zu suchen. Tatsächlich fand Lommel (25) nach Fütterung von Gelatine eine Steigerung der Oxalurie; er betrachtet den Leim, bezw. die ihn liefernden Bindegewebssubstanzen als hauptsächliche Oxalsäurebildner.

Während Rosenquist (19) Lommel's Resultate nicht bestätigen konnte, gelangten N. Stradomski (16) sowie Mohr und Salomon (18) zu der gleichen Ansicht wie Lommel bezüglich der oxalsäurebildenden

Kraft der Gelatine. G. Klemperer und F. Tritschler (3) zeigten, daß die Aminoessigsäure (Glykokoll), $NH_2 . CH_2 . COOH$, das charakteristische und quantitiv überwiegende Spaltungsprodukt der Leimsubstanzen, und ebenso das dem Glykokoll verwandte Kreatin (Methylguanidinoessigsäure) $NH_2 . C(NH) . NCH_3—CH_2COOH$, bezw. dessen Anhydrid, das Kreatinin



eine gesteigerte Oxalsäureausscheidung herbeiführen. Schon vor 40 Jahren hatte W. Kühne die Vermutung ausgesprochen, daß die beiden letztgenannten weitverbreiteten Fleischbasen eine Vorstufe der Oxalsäure darstellen.

Als Stütze für die Leimtheorie könnten auch reine chemische Erfahrungen herangezogen werden, so die Versuche von Fr. Kutscher und M. Schenck (26), die bei der Oxydation von Gelatine mit Permanganat reichlich Oxalsäure resp. Oxaminsäure $\begin{array}{l} CO . NH_2 \\ | \\ COOH \end{array}$ erhielten; doch entstehen nach den Erfahrungen von G. Zickgraf (49), J. Otori (50), O. v. Fürth (27) sowie J. Seemann (28) Oxalsäure und oxalsäureliefernde Gruppen ganz allgemein bei der Oxydation der Proteïnstoffe in vitro, viel reichlicher, als den präformierten Glykokollmengen entspricht. Die Oxalsäure ist hier eben ein Oxydationsendprodukt, genau wie sie als solches der Kohlenhydrate und der Fette auftritt.

Erwägungen chemischer Art sind es auch gewesen, die schon früh die Aufmerksamkeit auf eine andere Gruppe von Eiweißstoffen als Oxalsäurequelle gelenkt haben, auf die Nukleïne oder vielmehr auf die in ihnen enthaltenen Purine, denen wir heute die nahestehenden von Kossel entdeckten Pyrimidine anreihen dürfen. Diese Substanzen, deren bekanntester Vertreter die Harnsäure ist, liefern außerhalb des Organismus mit chemischen Agentien mit Leichtigkeit Oxalsäure[1]) und deren Derivate; auch niedere Lebewesen, bestimmte die Hefe häufiger begleitende Sproßpilze, sollen nach H. Rapke (29) Harnsäure unter Bildung von Oxalsäure zerlegen. Da J. Pohl (30) am Aethylenglykol $\begin{array}{l} CH_2OH \\ | \\ CH_2OH \end{array}$ den Nachweis geliefert hat, daß geeignete Substanzen der 2-Kohlenstoffreihe im Organismus zu Oxalsäure oxydiert werden können, und H. Wiener (31) am Alloxan (Mesoxalylharnstoff) $CO\langle\begin{array}{l} CO—NH \\ CO—NH \end{array}\rangle CO$ ein gleiches für bestimmte den Pyrimidinen[2]) verwandte Verbindungen der 3-Kohlenstoffreihe gezeigt hat, ist eine oxydative Oxalsäurebildung sehr wohl denkbar.

1) Die Harnsäure wird nach E. Salkowski (35) schon durch Eisenchlorid oxydiert und zu Harnstoff und Oxalsäure aufgespalten.

2) Alloxan kann als ein oxydiertes Pyrimidin, als Tetraketo-dihydropyrimidin, aufgefaßt werden.

In der Tat haben schon Wöhler und Frerichs (32) bei stomachaler wie subkutaner Zufuhr von freien Purinbasen, speziell von harnsauren Salzen ein reichliches Oxalatsediment im Harn von Menschen und Hunden konstatiert. Gallois (33), sowie Fürbringer (4), Lüthje (24), E. Salkowski (34), Stradomsky (16), Neubauer (6) haben diese Angabe nur zum Teil oder gar nicht bestätigt; A. M. Luzzatto (12) klärte diese Verhältnisse dahin auf, daß zwar individuelle Schwankungen bestehen, die widersprechenden Resultate der früheren Autoren aber zum Teil auf den Mangel an exakten Bestimmungen, zum Teil auf die Vernachlässigung des Oxalsäuregehaltes der Nahrung zurückzuführen sind. Eine wesentliche Bildung von Oxalsäure aus Harnsäure im Organismus konnte auch Luzzatto nicht nachweisen, er hält es aber für möglich, daß sie intermediär entsteht, aber weiter oxydiert wird.

Während Lommel (25), Lüthje (24) sowie Mohr und Salomon (18) bei Versuchen mit gebundenen Purinen, den Nukleïnen und nukleïnhaltigen Organen, zu keinen übereinstimmenden Ergebnissen gelangten, zeigte Rosenqvist (19), daß eine gesteigerte Oxalsäureausscheidung fast nie zu vermissen ist, wenn sicher eine Resorption der genanten Substanzen stattgefunden hat. Rosenquist (19) hält es sogar im Hinblick auf seine negativen Befunde bezüglich des Oxalsäurebildungsvermögens von reinem Gluton (vergl. S. 493) für denkbar, daß ein Nukleïngehalt der verwendeten Gelatine die positiven Ergebnisse der anderen Autoren bedingt habe.

Es ist aber keineswegs sicher, daß die normale Oxydation der Harnsäure im Organismus den Weg über die Oxalsäure nimmt, es sind noch ganz andere Zwischenstufen denkbar. Eine derselben liegt vielleicht in der Glyoxalsäure $\begin{matrix} COH \\ | \\ COOH \end{matrix}$, dem Halbaldehyd der Oxalsäure, vor, auf deren physiologische Rolle vor kurzem von H. Eppinger (36) die Aufmerksamkeit gelenkt wurde.

Gleich der Oxalsäure scheint die Glyoxylsäure häufig in minimalen Mengen im Harn aufzutreten. M. Almagia (37) zeigte, daß die Glyoxylsäure-Ausscheidung zum Purinstoffwechsel in Beziehung steht, und nach E. Schloß (38) ist es nicht ausgeschlossen, daß die Glyoxylsäure im Organismus, aber auch bei der Umwandlung durch isolierte Organe (Leber, Gehirn!) in Oxalsäure übergeht.

Daß tatsächlich in den Organen Oxalsäure gebildet werden kann, lehren die Digestionsversuche von E. Salkowski (39) sowie G. Klemperer und Tritschler (3). Ersterer fand, daß beim Zusammenbringen von Harnsäure mit Leber Oxalsäure entsteht und letzterer sah das gleiche bei der Digestion von Harnsäure mit Blut.

Auch die Kohlenhydrate können als Muttersubstanz der Harnsäure in Betracht kommen. Zopf (40) hat gezeigt, daß bestimmte Sacharomyzesformen die gewöhnlichen Mono- und Disacharide, aber auch die Alkohole, Glyzerin, Mannit und Dulcit in eine Art Gärung

versetzen, bei der an Stelle von Alkohol Oxalsäure auftritt; dieselbe Fähigkeit besitzen nach O. Emmerling (41) zahlreiche ubiquitäre Bakterien, z. B. Staphylokokken.

Nach Paul Mayer (42) sowie H. Hildebrandt (43) vermag auch der höher entwickelte Organismus aus Glukose und der dieser ungemein nahestehenden Glukuronsäure Oxalsäure zu bilden. Bei übermäßiger Zufuhr dieser Substanzen per os ist der Oxalsäuregehalt des Harnes vermehrt, aber auch in den Organen, z. B. der Leber, fand dabei P. Mayer (44) einen außerordentlich hohen Oxalsäuregehalt. Von besonderem Interesse ist die vom letztgenannten Autor gemachte Beobachtung (l. c.), daß die isolierte Leber bei der Digestion mit Glukuronsäure Oxalsäure bildet.

Baldwin (45) hat dann auch nicht gezögert, die Kohlenhydrate mit für die Entstehung der Oxalsäure im Organismus verantwortlich zu machen. Aber mit Recht betont O. Minkowski (21), daß es zweifelhaft ist, wieviel von dieser Oxalsäurebildung auf einfache Gärungsvorgänge im Verdauungskanal, also quasi extra corpus, wieviel auf den eigentlichen Organstoffwechsel zurückzuführen sei; und ob wirklich die Oxalurie ein Ausdruck gestörter Oxydationsvorgänge ist [Reale und Boeri (46), P. v. Terray (47), P. Mayer, H. Hildebrand], läßt sich mit Sicherheit noch nicht behaupten.

Immerhin ist eine endogene Entstehung der Oxalsäure wohl sicher, und im Hinblick auf die einschlägigen Arbeiten hat man ihr in einer Unzahl von Fällen eine

pathologische Bedeutung

zu vindizieren gesucht. Die betreffende Literatur[1]) ist fast unübersehbar, es fehlt kaum ein Krankheitszustand, bei dem nicht eine gesteigerte Oxalsäureausscheidung oder Sedimentbildung beobachtet und kommentiert worden wäre. Aber abgesehen von einigen neueren Arbeiten (Salkowski, Mohr und Salomon, Lüthje, Cippolina, Stradomsky, Autenrieth und Barth, Luzzatto, P. Mayer, Minkowski und Rosenqvist, Klemperer und Tritschler), sind die älteren Mitteilungen vielfach von zweifelhaftem Wert angesichts der früher mangelhaften Methodik der Oxalsäurebestimmung und der fehlenden Kontrolle des Oxalsäuregehaltes in der Nahrung.

Der Oxalurie als Ursache pathologischer Erscheinungen kommt nach unserem heutigen Wissen eine Bedeutung nicht zu[2]); diese liegt allein

1) Zahlreiche Fälle sind zusammengestellt bei O. Minkowski (21) und G. Toepfer (48).

2) Mit Recht weist O. Minkowski (21) darauf hin, daß eigentlich nur zufällig der ziemlich belanglosen Oxalsäureausscheidung ein solch enormes Interesse entgegengebracht ist. Die leichte Nachweisbarkeit der Oxalsäure und das charakteristische Aussehen ihres Kalksalzes unter dem Mikroskop haben — namentlich früher, wo in erster Reihe die Niederschläge im Harn mit besonderer Sorgfalt untersucht wurden — auch alle die zur Mitarbeit auf diesem Gebiete befähigt, die nur über ein Minimum chemischer Technik verfügen. Das erklärt die Hochflut der Oxalsäurearbeiten.

rein äußerlich in der Sediment- und Steinbildung[1]), die das Calciumoxalat hervorrufen kann.

Eine

Therapie

der Oxalurie ist demnach nur insofern angebracht, als sie der Entstehung von Konkrementen vorbeugt, resp. sie zu beseitigen sucht.

Der Lösung dieser Aufgabe stehen zwei Wege zur Verfügung:

1. Herabsetzung der Oxalsäureausscheidung,
2. Erhöhung der Löslichkeit von Calciumoxalat im Harn.

Der erste Teil der Aufgabe fordert Ausschluß oxalsäurehaltiger (Gemüse) oder oxalsäurebildender (Leim etc.) Nahrungsmittel sowie künstliche Verminderung der Oxalsäureresorption im Magendarmkanal, die man durch Herabsetzung der Azidität erreichen kann.

Für Erfüllung der zweiten Forderung steht Steigerung der Harnazidität (durch Fleischkost), Vermehrung des Magnesiumgehaltes im Verhältnis zur Kalkmenge des Harns nach Klemperer und Tritschler durch Wahl einer kalkarmen, aber magnesiareichen Nahrung zu Gebote. Daneben wird man durch erhöhte Flüssigkeitszufuhr die Lösung von Niederschlägen zu erreichen suchen.

Nachweis und Bestimmung der Oxalsäureausscheidung

geschehen durch Ueberführung der Oxalsäure in das charakteristische Calciumsalz; auch bei Sedimenten wird neben der mikroskopischen Prüfung dasselbe Verfahren angewendet.

Zur quantitativen Bestimmung der Oxalsäure sind zwei zuverlässige Verfahren bekannt, von E. Salkowski (11) sowie von Autenrieth und H. Barth (13). Bei beiden beruht die Trennung von der Phosphorsäure und anderen Harnbestandteilen auf der Löslichkeit der Oxalsäure in alkoholhaltigem Aether: Bei Salkowski's Verfahren wird der Harn direkt oder nach voraufgegangener Konzentration angesäuert und mit Aether ausgeschüttelt; Autenrieth und Barth ziehen zunächst eine Fällung der Oxalsäure als Kalksalz und dann Ueberführung aus saurer Lösung in Aether vor. In beiden Fällen wird die abgetrennte Oxalsäure schließlich in das Kalksalz verwandelt und als CaO zur Wägung gebracht.

Literatur.

1. Prout, Die Krankheiten des Magens und der Harnorgane. Uebersetzt von Krupp. Leipzig 1843.
2. Buchheim u. Piorkowski, Uebergang einiger organischer Säuren in den Harn. Arch. phys. Heilk. 1. 124. 1857.
3. G. Klemperer u. F. Tritschler, Untersuchungen über Herkunft und Löslichkeit der im Urin ausgeschiedenen Oxalsäure. Zt. klin. M. 44. 387. 1902.

1) Die Auffindung von Oxalatsteinen rührt von Wollaston (51) aus dem Jahre 1797 her, der auch das Cystin in Konkrementen entdeckt hat.

4. P. Fürbringer, Zur Oxalsäureausscheidung durch den Harn. D. Arch. klin. Med. **18**. 143. 1876.
5. Dunlop, Oxalsäureausscheidung im Harn und klinische Bedeutung der Oxalurie. Journ. of Path. and Bact. **1896**.
6. Neubauer, Zt. analyt. Chem. **8**. 521. 1869.
7. P. Fürbringer, Beobachtungen über einen mit hochgradiger Oxalurie etc. komplizierten Fall von Diabetes. D. Arch. klin. Med. **16**. 494. 1875.
8. H. Rosin, Ueber die rationelle Behandlungsmethode der Oxalurie. Therapie der Gegenwart. **1902**. Juliheft.
9. E. Schunck, Proceed. of the Royal Soc. of London. **15**. 250. 1867; **16**. 140. 1868.
10. Neubauer, Zt. analyt. Ch. **7**. 225. 1868.
11. E. Salkowski, Ueber die Bestimmung der Oxalsäure und das Vorkommen von Oxalursäure im Harn. Zt. phys. Ch. **29**. 437. 1900.
12. A. M. Luzzatto, Zur Physiologie der Oxalsäure und Oxalursäure im Harn. Zt. phys. Ch. **37**. 225. 1903.
13. W. Autenrieth u. H. Barth, Ueber Vorkommen und Bestimmung der Oxalsäure im Harn. Zt. phys. Chem. **35**. 327. 1902.
14. Cippolina, Ueber Oxalsäure im Organismus. B. klin. W. **1901**. **544**.
15. Esbach, L'oxalurie. Bull. géner. de Thér. **5**. 15. 1883.
16. N. Stradomsky, Dje Bedingungen der Oxalsäurebildung im menschlichen Organismus. Virchows Arch. **163**. **404**. 1901.
17. G. Pierallini, Ueber alimentäre Oxalurie. Virchows Arch. **160**. 173. 1900.
18. L. Mohr u. H. Salomon, Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Oxalsäurebildung. D. Arch. klin. Med. **70**. 486. 1901.
19. Rosenqvist, zitiert nach O. Minkowski, in E. v. Leydens Handbuch der Ernährungstherapie u. Diätetik. 2. Aufl. Leipzig 1904. S. 307.
20. Gaglio, Ueber die Unveränderlichkeit des Kohlenoxyds und der Oxalsäure im tierischen Organismus. Experim. Arch. **22**. 233. 1887.
21. O. Minkowski, Oxalurie, in v. Leydens Handb. d. Ernährungstherapie u. Diätetik. Leipzig 1904. S. 307.
22. W. Mills, Ueber die Ausscheidung der Oxalsäure durch den Harn. Virchows Arch. **99**. 129. 1885.
23. Al. Auerbach, Zur Kenntnis der Oxydationsvorgänge im Tierkörper. Virchows Arch. **77**. 226. 1879.
24. H. Lüthje, Zur physiologischen Bedeutung der Oxalsäure. Zt. klin. Med. **35**. 271. 1898.
25. Lommel, Ueber die Herkunft der Oxalsäure im Harn. D. Arch. klin. Med. **63**. 599. 1899.
26. Fr. Kutscher u. M. Schenck, Zur Kenntnis der Oxalurie. Zt. phys. Chem. **43**. 337. 1904.
27. O. v. Fürth, Beiträge zur Kenntnis des oxydativen Abbaues der Eiweißkörper. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **6**. 296. 1905.
28. J. Seemann, Ueber die Oxydation von Leim und Hühnereiweiß mit Calciumpermanganat. Zt. phys. Chem. **44**. 229. 1905.
29. H. Ranke, Journ. prakt Chem. **56**. 15. 1852.
30. J. Pohl, Ueber den oxydativen Abbau der Fettkörper im tierischen Organismus. Experim. Arch. **37**. 413. 1896.
31. H. Wiener, Ueber Zersetzung und Bildung der Harnsäure im Tierkörper. Exper. Arch. **42**. 379. 1899.

32. Wöhler u. Frerichs, Ann. der Chem. u. Pharmak. **65**. 340. 1848.
33. Gallois, Ueber Calciumoxalat im Harnsediment etc. Gazette médicale de Paris. **1859**. Nr. 35 u. ff.
34. E. Salkowski, Ueber die Bestimmung von Oxalsäure etc. im Harn. Zt. phys. Chem. **29**. 437. 1900.
35. E. Salkowski, Beiträge zur Chemie des Harns. Pflügers Arch. **2**. 358. 1869.
36. H. Eppinger, Ueber das Verhalten der Glyoxylsäure im Tierkörper. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **6**. 492. 1905.
37. M. Almagia, Zur Lehre vom Harnsäurestoffwechsel. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. **7**. 472. 1906.
38. E. Schloß, Ueber den Nachweis und die physiologische Bedeutung der Glyoxylsäure. Dissertation. Straßburg **1906**. G. Fischbach.
39. E. Salkowski, Ueber Entstehung und Ausscheidung der Oxalsäure. B. klin. W. **1900**. Nr. 20. S. 434.
40. Zopf, Oxalsäuregärung bei typischen Saccharomyceten. Ber. d. D. botan. Ges. **7**. 94. 1892.
41. O. Emmerling, Beiträge zur Kenntnis der Eiweißfäulnis. Ber. d. D. chem. Ges. **29**. 2721. 1895.
42. P. Mayer, Experimentelle Untersuchungen über Kohlehydratsäuren. Zt. klin. M. **47**. H. 1 u. 2. 1902.
43. H. Hildebrandt, Ueber eine experimentelle Stoffwechselabnormität. Zt. phys. Chem. **35**. 141. 1902.
44. P. Mayer, Ueber unvollkommene Zuckeroxydation im Organismus. D. med. W. **1901**. Nr. 16 u. 17.
45. Baldwin, Ueber Oxalurie, namentlich ihre Entstehung durch Gärungsvorgänge. Americ. journ. of experim. med. **5**. 22. 1900.
46. Reale u. Boeri, Ueber die Bildung von Oxalsäure im Organismus bei Sauerstoffmangel. Wien. med. W. **1898**. Nr. 38.
47. P. v. Terray, Ueber den Einfluß des Sauerstoffgehaltes der Luft auf den Stoffwechsel. Pflügers Arch. **65**. 393. 1895.
48. G. Toepfer, Oxalurie. Wien. Klinik. **30**. H. 3. 1904.
49. G. Zickgraf, Die Oxydation des Leims mit Permanganaten. Zt. phys. Chem. **41**. 259. 1904.
50. J. Otori, Die Oxydation des Pseudomucins und Kaseïns mit Calciumpermanganat. Zt. phys. Ch. **43**. 86. 1904.
51. Wollaston, Philosophical Transactions. 1797.
52. L. Leignes Bakhoven, Over de afscheiding van oxaalzuur. Dissertation. Utrecht **1902**.

Elftes Kapitel.

Die Phosphaturie.

Von

Carl Neuberg (Berlin).

So wenig wie die Oxalurie bietet die mit der Bezeichnung Phosphaturie — eine unklare Namensgebung — belegte Anomalie ein einheitliches oder auch nur abgegrenztes Bild.

Man versteht unter Phosphaturie die Entleerung eines trüben, häufig milchigen Harnes, der ohne die geringste ammoniakalische Zersetzung ein mehr oder minder dichtes Sediment aufweist. Dieses besteht aus basisch phosphorsaurem Kalk und dem entsprechenden Magnesiumsalz $Ca_3(PO_4)_2$. bezw. $Mg_3(PO_4)_2$, denen öfter kleine Mengen von Karbonaten derselben Basen beigemischt sind. In der angegebenen Form kommt der Urin aus der Blase und klärt sich erst beim Stehen durch Sedimentierung.

Dieser in die Augen springende Harnbefund hat mit seinen sinnfälligen Erscheinungen in außergewöhnlichem Maße die Aufmerksamkeit der davon betroffenen Patienten erregt und hat eine Hochflut von Arbeiten über diesen Gegenstand gezeitigt, die in einem erheblichen Mißverhältnis zur wirklichen Bedeutung des Gegenstandes steht. Trotz dieser erdrückenden Literaturfülle ist nicht einmal über die Frage eine Einigung erzielt, ob der Phosphaturie überhaupt der Charakter einer selbständigen Anomalie zuzuschreiben ist.

Zwei Irrtümer sind seit langem herrschend gewesen und bestehen auch jetzt noch bei vielen Aerzten: erstens die Vorstellung, daß der Ausscheidung von Phosphaten in fester Form, d. h. dem Ausfall im Urin, auch eine Vermehrung dieser Körper entspreche, zweitens die Anschauung, daß jener Ausfall stets Zeichen eines krankhaften Vorganges sei.

Es kommt der Ausfall von unlöslichen Phosphaten auf 2 Wegen zustande: 1) durch relative Zunahme der Alkalien, 2) durch relative Abnahme der Säuren im Urin.

Die Phosphorsäure des normalen Harnes ist an Alkalien, Ammoniak, Kalk und Magnesia gebunden. Ob die Erdphospate in unlöslicher Form ausfallen, hängt von der absoluten wie relativen Menge der Basen, von

der Reaktion des Harnes, von seinem Gehalt an freier Kohlensäure und anderen z. T. noch nicht sicher angebbaren Bedingungen ab; jedenfalls ist der Vorgang außerordentlich viel verwickelter [E. Salkowski (1), H. Malfatti (2)], als in der Regel angenommen wird.

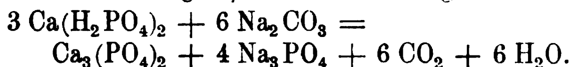
Daß selbst eine starke Vermehrung der unlöslichen Erdphosphatniederschläge keinen Schluß auf den Gesamtphosphorsäuregehalt des Harnes zuläßt, folgt ohne weiteres aus der bekannten Tatsache, daß im Filtrat des Phosphatniederschlages stets lösliche oder beim Erhitzen ausfallende Phosphate noch vorhanden sind.

Eine einfache Rechnung lehrt ferner, daß Kalk und Magnesia gewaltig vermehrt sein können, ohne daß es zu ihrer Bindung an Phosphorsäure mangelt. Der Gehalt des Harnes an P_2O_5 beträgt im Durchschnitt 2,0—2,5 g für den Tag; in derselben Zeit werden 0,2—0,3 g MgO und 0,15—0,5 g CaO ausgeschieden, d. h. zusammen höchstens $^1/_8$ vom Gewicht des P_2O_5 an Erdalkalioxyden. P_2O_5 vermag aber ca. $^4/_5$ seines Gewichts an Magnesia und mehr als das $1^1/_2$-fache an Kalk zu binden.

Die Kliniker unterscheiden nach praktischen Gesichtspunkten folgende Formen der Phosphaturie, die aber gegen einander keineswegs scharf abgegrenzt sind: a) die physiologische, b) die nervöse, c) die sexuelle und d) die juvenile Form [vergl. A. Albu und C. Neuberg (3)]. Der physiologische Chemiker hat zu untersuchen, ob ihnen verschiedene Stoffwechselabweichungen zugrunde liegen.

a) Die physiologische Phosphaturie.

Eine Nahrung, die reich an kohlensauren Alkalien ist, Alkalisalze der Pflanzensäuren oder Alkalialbuminate enthält, welche bei der Verbrennung im Organismus zu Karbonaten werden, hat zur Folge, daß die Azidität des Harnes abnimmt. Eine Wirkung des Alkalikarbonats ist nämlich, daß ein mehr oder minder großer Teil der im normalen Harn gelösten sauren Phosphate in unlösliche neutrale oder basische phosphorsaure Salze übergeht, wie es etwa folgende Formel wiedergibt:



$$3\,Ca(H_2PO_4)_2 + 6\,Na_2CO_3 = Ca_3(PO_4)_2 + 4\,Na_3PO_4 + 6\,CO_2 + 6\,H_2O.$$

Natürlich werden durch diese oder ähnliche Alkaliwirkungen die absoluten Phosphorsäuremengen nicht geändert, es verschiebt sich allein das Verhältnis der gelösten zur ungelösten Phosphorsäure, und zwar auf Kosten der ersteren zu Gunsten der zweiten. Von einer gesteigerten Phosphorsäurebildung ist hier keine Rede; sie ist auch bei den anderen Phosphaturieformen nie erwiesen. Es könnte eine Zunahme von Phosphorsäureionen ja auch nur lösend auf die basischen Salze wirken, also gerade das Entgegengesetzte von dem tatsächlich Beobachteten hervorrufen.

Da die erwähnten Umsetzungen hier lediglich unter dem Einfluß des Alkalis zustande kommen, hat H. Leo (4) den Vorschlag gemacht, diese Art von Phosphaturie als Alkalinurie zu bezeichnen.

In der Leichtigkeit, mit der sich diese Alkalinurie einstellt, bestehen individuelle Verschiedenheiten, sie tritt aber bei vielen völlig gesunden Personen schon nach mäßigem Genuß von Vegetabilien oder von alkalischen Wässern auf.

Eine an Kalk und Magnesia besonders reiche Nahrung kann unter Umständen dasselbe wie eine alkalihaltige bewirken.

Beispielsweise kann eine Vermehrung der Calciumionen den Uebergang von löslichem Monocalciumphosphat in das dreibasische Salz zur Folge haben: $Ca(H_2PO_4)_2 + 2\,CaO = 2\,H_2O + Ca_3(PO_4)_2$

Gesteigerte Harnalkalität kann ihren Grund außer in einer erhöhten Alkaliaufnahme in einer verringerten Säureabgabe in den Harn haben. Eine solche findet in durchaus normaler Weise nach jeder reichlichen Eiweißmahlzeit statt infolge starker Salzsäuresekretion während der Magenverdauung. Demnach beobachtet man eine physiologische „Phosphaturie“ oder vielleicht richtiger Anazidurie nicht selten 2 bis 3 Stunden nach der Hauptmahlzeit, zumal wenn diese proteïnreich ist. Sie kann sich auch in weiteren Fällen einstellen, wenn aus anderen Gründen erheblichere Säureverluste des Organismus stattfinden, wie bei fortgesetzten Magenausspülungen, anhaltendem Erbrechen (z. B. während der Gravidität) [Quincke], bei Hyperchlorhydrie und Hypersekretion des Magens [G. Klemperer (5)]. Daß Aenderungen der Magensaftsekretion wirklich eine entsprechende Schwankung der Harnazidität parallel geht, hat Maly experimentell gezeigt.

b) Die nervöse Phosphaturie.

Diese Form ist am längsten in der Literatur verzeichnet; es gibt kaum eine neurasthenische Erscheinung, als deren Folge oder — im Wechsel der Mode — Ursache man noch nicht die Phosphaturie bezeichnet hätte. Heute, wo durch Pawlow's grundlegende Arbeiten die Möglichlichkeit von nervösen Beeinflussungen jeglichen Organes besser gestützt ist als je, kann das Bestehen einer Sekretionsneurose der Nieren und einer dadurch veranlaßten Störung ihrer selektiven Tätigkeit nicht bezweifelt werden. Da, wie erwähnt, auch hier von einer absoluten Phosphorsäurevermehrung keine Rede ist, müßte man höchstens eine Aziditätsabnahme des Harnes unter nervösen Einflüssen annehmen. Aenderungen der vorerwähnten Art in der Salzsäureproduktion des Magens können gleichfalls auf nervöser Basis stattfinden; d. h. auch hier wäre die Phosphaturie eine Alkalinurie oder Anazidurie. Freilich ist der Nachweis von Aenderungen der Blutalkaleszenz oder der einer gesteigerten Alkaliabgabe in der Niere infolge von Vorgängen im Nervensystem bisher nicht geführt.

Zu dieser neurasthenischen Form der Phosphaturie [Peyer (6)] muß man wohl auch die hauptsächlich von den Franzosen beschriebenen Arten zählen, den „Phosphatdiabetes oder die Phosphaturie“ und die „essentielle Phosphaturie“ von J. Teissier (7) und Ch. H. Ralfe (8),

sowie die „Phosphaturie terreuse des dyspeptiques“ von A. Robin (9). Für diese Formen geben allerdings die Autoren, z. B. J. Teissier (l. c.), eine gegen die Norm wesentlich erhöhte Phosphorsäureausscheidung an, 12—29 g (!) pro Tag; aber die angewandte Methodik ist absolut nicht einwandsfrei, die Beschreibung der Arbeitsweise überdies recht unzulänglich. Ohne genaue Stoffwechselversuche unter gründlicher Kontrolle der P-, Ca- und Mg-Zufuhr ist eine abschließende Beurteilung dieser Fälle unmöglich.

c) Die sexuelle Phosphaturie

ist in klinischer und wahrscheinlich anch in chemischer Hinsicht mit der im voraufgehenden erwähnten Form nahe verwandt. Bei den verschiedensten Affektionen der Genitalsphäre ist Phosphaturie beschrieben. Z. T. ist sie wahrscheinlich durch die besondere, in diesen Fällen eingehaltene Diät, also infolge Alkaleszenzsteigerung des Harnes durch die Nahrung, hervorgerufen. Man muß aber mit O. Minkowski (10) durchaus in das Bereich der Möglichkeit ziehen, daß es sich hier vielfach ebenso wie bei den Neurasthenikern um eine übertriebene und ängstliche Beachtung jedes harmlosen Harnbefundes handeln mag.

d) Die juvenile Phosphaturie.

Während bei den beiden letztgenannten Formen die Deutung der Phosphaturie zweifelhaft ist, liegen die Verhältnisse bei der juvenilen Form anders. Auch diese ist keineswegs scharf abgegrenzt, namentlich nicht gegen die nervöse Form; im Gegenteil handelt es sich häufig um Fälle, die mit Neurosen im Kindesalter einhergehen. Hier ist es der in der Pädiatrie in den letzten Jahren herrschenden strengen Stoffwechselrichtung gelungen, eine wirkliche Anomalie in einer Anzahl von Fällen nachzuweisen.

J. Sendtner (11) war der erste, der bei dieser Form der Phosphaturie eine Vermehrung der Calciumausscheidung im Harn nachwies und die Möglichkeit diskutierte, die Störung im Kalkumsatz als die Ursache der Phosphaturie zu betrachten. Aber erst die eingehenden Forschungen F. Soetbeer's (12) brachten die Klärung der Verhältnisse.

Durch vergleichende Untersuchungen an einem gesunden und an einem gleich schweren, an „Phosphaturie“ leidenden 6-jährigen Kinde stellte Soetbeer fest, daß in der Ausscheidung von Phosphorsäure selbst, von Stickstoff und den Salzen kein Unterschied bestand bis auf den Gehalt des Harnes an Kalk. Die Menge des letzteren (0,382 g) war erheblich gesteigert, bis fast auf das 3-fache des Wertes (0,113 g) beim normalen Kinde. Ist in der Norm das Verhältnis von $CaO : P_2O_5$ etwa gleich 1 : 12, so betrug es in Soetbeer's Fällen ungefähr 1 : 4. Die starke Sedimentbildung kam auch hier durch keine Steigerung der Phosphorsäureausscheidung, sondern durch eine absolute Vermehrung des Calciumoxyds und eine dadurch bewirkte stärkere Inanspruchnahme der Phosphorsäure für die Absättigung zustande; die relative Verminderung der H_2PO_4-Ionen hat eine Umwandlung der löslichen Phosphate in unlösliche basische zur Folge.

Die Frage nach der Herkunft des Plus an Kalk im Harn entschied Soetbeer dadurch, daß er eine angenähert entsprechende Verminderung der Kalkausfuhr mit den Fäzes nachwies; der resorbierte Kalk der Nahrung wurde stärker als in der Norm durch die Niere und weniger durch den Dickdarm ausgeschieden, d. h. es handelt sich nicht um eine Kalkabgabe des Organismus selbst.

Dieselben Verhältnisse konnten Cornelia de Lange (13), F. Soetbeer und H. Krieger (14) in anderen Fällen von Phosphaturie — die letztgenannten auch bei einer Erwachsenen — nachweisen, und auch L. Tobler (15) sowie L. Moll (16) fanden sie ähnlich bei weiteren Beispielen von Phosphaturie im Kindesalter. Hier handelt es sich also um eine wirkliche Anomalie, die vermutetermaßen auf einer Sekretionsstörung der Dickdarmschleimhaut beruht; Soetbeer führt diese auf eine vorhandene Colitis zurück und hat für diese Form der Anomalie den Namen „Calcariurie" eingeführt, der auch insofern angebracht ist, als — dem Wesen der Stoffwechselstörung entsprechend — sich auch das kohlensaure Calcium an der Sedimentbildung beteiligt.

So interessant die Ergebnisse Soetbeer's auch sind und einen so großen Fortschritt sie auch für das ganze Gebiet darstellen, so sind sie doch keineswegs imstande, alle Fälle von juveniler „Phosphaturie" zu erklären[1]). Schon frühere Forscher [siehe bei A. Albu und C. Neuberg (3)] haben betont, daß die Verteilung der Ausscheidung von Phosphorsäure und Kalk in hohem Maße von der Kost, namentlich von dem Mengenverhältnis der vegetabilischen zur animalischen Nahrung abhängt und daß die gleichen Beziehungen von erheblicher Bedeutung für die Frage sind, ob CaO und P_2O_5 durch die Niere oder durch den Darm ausgeschieden werden. Die bekannten Unterschiede im Phosphorstoffwechsel des Fleisch- und Pflanzenfressers zeigen den weitgehenden Einfluß, den neben anderen Faktoren der Gehalt der Nahrung gerade an CaO und P_2O_5 auf die Resorptionsvorgänge bei diesen Mineralstoffen ausübt. Nur eingehende Stoffwechseluntersuchungen könnten über die Berechtigung der Annahme entscheiden, daß die entzündliche Erkrankung der Darmschleimhaut ihr die Sekretionsfähigkeit für Kalk raubt.

Neuerdings hat L. Langstein (17) denn auch in Uebereinstimmung mit den Erwägungen von Albu und Neuberg über Erfahrungen berichtet, die zeigen, daß die Soetbeer'schen Fälle nur ein einzelnes Krankheitsbild der juvenilen Phosphaturieerscheinungen darstellen. Langstein hat Fälle beobachtet, in denen keine Koinzidenz zwischen „Calcariurie" und klinisch nachweisbarer Darmaffektion bestand, also die Ursache des vermehrten Gehaltes des Kinderharns an Calciumphosphat noch unaufgeklärt ist. Auch L. Tobler (15) hat sich gegen die Konstanz und die Bedeutung des gegen die Norm vergrößerten Quotienten CaO : P_2O_5 ausgesprochen.

Man muß schließlich daran denken, daß andere Erkrankungen, die mit Störungen im P- und Ca-Stoffwechsel anscheinend einhergehen, wie

1) Die ältere Literatur siehe bei F. Soetbeer.

Rhachitis, Osteomalacie, Funktionsstörungen der Geschlechtsorgane und der Schilddrüse, auch am Zustandekommen der Phosphaturie mitwirken könnten.

Versuche zur

Beeinflussung des Symptoms der Phosphaturie

haben in den meisten Fällen wenig Erfolg gehabt und wären auch bei den unsicheren Grundlagen nicht für alle Fälle theoretisch zu begründen.

Der Soetbeer'sche Typ der juvenilen Form hat sich am ehesten der Behandlung zugänglich erwiesen: Einschränkung der kalkreichen Kost (Milch, Eier, Obst) und Ersatz durch kalkarme Nahrung (Fleisch, Kartoffeln, Cerealien) bringen die Calcariurie und ihre Symptome in kurzer Zeit zum Schwinden.

In anderen Fällen von Phosphaturie hat man versucht, direkt die Azidität des Harns zu erhöhen, teils durch Wahl der Nahrung, teils durch Verabfolgung von anorganischen oder geeigneten organischen Säuren [vergl. O. Minkowski (10)]. Der Erfolg war jedoch unsicher, bisweilen direkt negativ [vergl. F. Soetbeer und H. Krieger (14)].

Literatur.

1. E. Salkowski, Ueber die Löslichkeitsverhältnisse des phosphorsauren Kalkes im Harn. Zt. physiol. Chem. 7. 119. 1882.
2. H. Malfatti, Warum trübt sich der Harn beim Kochen? Ein Beitrag zur Lehre von der Azidität des Harns. Hofmeisters Beitr. 8. 472. 1906.
3. A. Albu u. C. Neuberg, Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels. Berlin 1906. S. 141—146.
4. H. Leo, Die Alkalinurie. D. Arch. klin. Med. 73. 605. 1902.
5. G. Klemperer, Zur Behandlung der Phosphaturie. Ther. Gegenw. Neue Folge. 1. 351. 1899.
6. Peyer, Phosphaturie. Volkmanns Samml. klin. Vortr. 1889. Nr. 336.
7. J. Teissier, Lyon médical. De la phosphaturie à forme diabétique. 19. 307. 1875.
8. Ch. H. Ralfe, Phosphatic diabetes. Lancet. 1887. I. 411 u. 462.
9. A. Robin, Bull. général de Thér. La phosphaturie terreuse des dyspeptiques. 140. 915. 1900.
10. O. Minkowski, in E. v. Leydens Handb. d. Ernährungstherapie. 2. Aufl. 1904. S. 319.
11. J. Sendtner, Zur Phosphaturie. M. med. W. 1888. 671. Nr. 40.
12. F. Soetbeer, Ueber Phosphaturie. Jb. Kindh. 56. 1. 1902.
13. C. de Lange, Zur Kasuistik der Phosphaturie im Kindesalter. Jb. Kindh. 57. 93. 1903.
14. F. Soetbeer u. H. Krieger, Ueber Phosphaturie. D. Arch. klin. Med. 72. 553. 1902.
15. L. Tobler, Phosphaturie und Calcariurie. Arch. f. exp. Pathol. 52. 116. 1905.
16. L. Moll, Beitrag zur Ernährungstherapie der mit Phosphaturie einhergehenden Neurosen im Kindesalter. Prag. med. W. 30. Nr. 42. 1905.
17. L. Langstein, Zur Klinik der Phosphaturie. Med. Klinik. 1906. 406. Nr. 16.

Zwölftes Kapitel.

Der Einfluss der Mineralwässer auf den Stoffwechsel.

Von

Carl Dapper und **Carl von Noorden.**

Dem Einfluß der zu therapeutischen Zwecken gebrauchten Mineralwässer auf die Stoffwechselvorgänge ein besonderes Kapitel in diesem Werke einzuräumen, stand das Bedenken entgegen, daß vieles, was hier zur Sprache kommen muß, an anderen Stellen schon erwähnt worden ist. Infolge der eigenartigen Anordnung des Stoffes sind aber die Einzelheiten in dem ganzen Buche weit zerstreut und schwer zu finden. Das Interesse, das von Alters her Theorie und Praxis dem Gegenstande widmen, rechtfertigt es wohl, hier das wichtigste zusammenzustellen. Freilich bedurfte es einer strengen Sichtung. Auf dem Gebiete, das wir betreten, ist literarisch viel gesündigt worden. Namentlich die früheren Dezennien sind reich an Schriften, die angeblich dem Einflusse der Mineralwässer auf den Stoffwechsel gewidmet sind, in Wirklichkeit aber sich nicht über das Niveau oberflächlicher Reklameliteratur erheben. Auch in den letzten 10 bis 15 Jahren, die viele schöne und wissenschaftlich wertvolle Arbeiten brachten, überwiegt doch bei weitem die Zahl wertloser Schreibereien. Ein wissenschaftliches Mäntelchen haben sie freilich alle umgehängt, und der Nicht-Sachverständige kann dadurch wohl getäuscht werden. Vielfach macht sich in ihnen ein pseudo-wissenschaftlicher Stoffwechseljargon breit, und wo mit Verlangsamung und Beschleunigung des Stoffwechsels, mit Beeinflussung von Oxydation, Assimilation, Eiweißumsatz etc. nichts mehr auszurichten ist, werden Jonenwirkung, Dissoziation der Moleküle, osmotischer Druck, Radioaktivität etc. ins Feld geführt, alles Dinge, deren Tragweite für die physikalische Chemie eine ungeheure ist, deren Bedeutung für die Beziehungen zwischen Mineralwasser und biologischen Vorgängen aber noch so unklar ist, daß das meiste, was darüber in der einschlägigen Badeliteratur gesagt ist, als eitel Spiegelfechterei bezeichnet werden muß.

An den vielen wertlosen Erzeugnissen der Badeliteratur gehen wir vorüber. Aber auch sonst ist eine gewisse Beschränkung bei der uns zufallenden Aufgabe geboten. Wir haben hier im wesentlichen praktische Bedürfnisse ins Auge zu fassen, um dem, der sich über das bisher Festgestellte oder über die im Fluß befindlichen Fragen orientieren will, das wichtigste Material vorzuführen. Eine theoretische Betrachtungsweise würde vor allem darauf ausgehen, die Wirkung der einzelnen Mineralwässer zu zergliedern und den besonderen Wirkungen der einzelnen Komponenten nachzuspüren. Hierüber findet sich aber alles Wesentliche in anderen Abschnitten, vor allem in dem physiologischen Teil des Werkes und in dem Kapitel über Pharmakologie. Im übrigen sei auf das ausführliche Buch von J. Glax (1) hingewiesen.

Wir wollen hier, ohne auf solche Einzelheiten völlig zu verzichten, vorzugsweise die Gesamtwirkung der Mineralwässer in Betracht ziehen. Dies ist um so notwendiger, als wir noch nicht genau wissen, inwiefern die Wirkung der einzelnen, im Mineralwasser gefundenen Stoffe und ihre durch chemische Analyse uns bekannt gegebene Summe mit der Wirkung des natürlichen Wassers übereinstimmen. Gewichtige Stimmen haben dies immer aufs neue betont [O. Leichtenstern, J. Glax, O. Liebreich u. A. (2)]. Die neuen physikalisch-chemischen Untersuchungsmethoden, deren Anwendung auf die Mineralwässer wir vor allem J. H. Köppe (3) verdanken, schienen anfangs manche Aufklärung von Widersprüchen zwischen Theorie und Praxis zu verheißen, aber die Hoffnungen sind nicht erfüllt worden. Selbst die besten und geistreichsten Arbeiten über die physikalisch-chemischen Mischungsverhältnisse der Mineralwässer enthalten mehr Anweisungen auf die Zukunft, als klärende biologische Gesichtspunkte [Th. Paul, W. His, W. Meyerhoffer, H. J. Hamburger, M. Roloff (4)]. Es muß als recht gefährlich bezeichnet werden, wenn die Balneologen nach den wenigen neuen Gesichtspunkten schon jetzt — voreilig — wie nach einem neuen Evangelium greifen. Es könnte sich gar leicht an die Jonenlehre und an die Entdeckung der Radioaktivität eine balneologische Literatur anknüpfen, die ebenso oberflächlich und diskreditierend sein würde, wie jene alte, die sich an die Großtaten eines Bischoff, C. v. Voit, J. v. Liebig anlehnend, mit dem Schlagwort „Stoffwechsel" hausieren ging.

Wir wollen durch diese kritischen Worte den balneologischen Forschern gewiß nicht die Arbeitsfreudigkeit verkümmern, aber es soll hier die Mahnung ausgesprochen werden, die glänzenden und vielversprechenden Errungenschaften der physikalischen Chemie erst dann zur Erklärung der klinischen und balneo-therapeutischen Tatsachen heranzuziehen, wenn Biochemie und Biophysik die verbindende Brücke geschlagen haben. Einstweilen ist es besser anzuerkennen, daß in der Balneologie uns manche empirische Tatsache entgegentritt, die als Tatsache Achtung verdient, für die aber das Verständnis noch fehlt. Deswegen die Erfahrungstatsache totzuschweigen oder gar wegzuleugnen, wäre ebenso verkehrt, wie zwecks ihrer Erklärung ein luftiges Hypothesengebäude zu errichten [v. Noorden (5)].

I. Der Energieumsatz.

Wir lesen in zahlreichen alten und neuen Schriften über Mineralwässer, daß sie einen steigernden Einfluß auf den Stoffwechsel ausüben oder „Stoffwechsel-beschleunigend" wirken. Wenn diese Lehre auch ursprünglich nur von der Tatsache ihren Ausgang nahm, daß reichliches Wassertrinken die Harnstoffausfuhr unter gewissen Umständen erhöht, so verschoben sich doch allmählich die Begriffe, und man verstand später darunter eine Steigerung der gesamten Oxydationsprozesse. Insbesondere den alkalischen Wässern wurde diese Wirkung zugeschrieben: dazu boten Erfahrungen der Chemie die Hand: manche Oxydationsprozesse an Substanzen, die im Körper eine Rolle spielen, werden bekanntlich durch alkalische Reaktion begünstigt und beschleunigt. Der Nutzen von Trinkkuren bei Fettleibigkeit, Gicht, Diabetes schien damit aufgeklärt zu sein. Die Anfachung der Verbrennungsprozesse sollte den Fettumsatz erhöhen, den Uebergang von Harnsäure in Harnstoff, die Glykolyse und die Oxydation des Zuckers erleichtern.

A. Gewöhnliches Wasser.

Der Einfluß des Wassertrinkens auf den Energieverbrauch des Körpers ist tatsächlich vorhanden, aber nur klein und vorübergehend. Es gehören dazu wirklich große Mengen. Dieselben beanspruchen Magendarmarbeit zur Resorption, vielleicht auch Einsatz größerer Herzarbeit zur Fortbewegung der zeitweise vermehrten Blutmasse, stärkere Arbeit der ausscheidenden Drüsen. Wie groß insgesamt der hierauf zu verwendende Einsatz an potentieller Energie, ist ungenügend bekannt. F. Bidder und C. Schmidt (6) sahen bei einer Katze den inanitiellen Stoffumsatz (gemessen an der CO_2) nach größtmöglicher Wasserzufuhr nicht steigen; auch A. Loewy (7) konnte nach freilich nur kleiner Wasserzufuhr (100 ccm kaltes Wasser) beim Menschen keine über die Versuchsfehler hinausgehende Zunahme der Oxydationsvorgänge am O_2-Verbrauch ablesen.

Andererseits fand C. Speck: „Die Ueberschwemmung des Körpers mit Wasser, von abends spät bis vor dem (morgens nüchtern ausgeführten) Versuch, hatte auf O-Verbrauch, CO_2-Ausscheidung und Wärmebildung keinen Einfluß. Wurde aber (Versuch Nr. 114) der Wassergenuß (1250 ccm) kurz vor dem Versuch zusammengedrängt, so bewirkte er eine deutliche Erhöhung von CO_2, O und Wärmebildung" (8). Der Unterschied betrug etwa 8 % (Steigerung des O-Verbrauchs vom Normalniveau 301 auf 325). Versuche[1]), die Fr. Schmidt unter Leitung v. Noorden's ausführte, bestätigen dieses Resultat. Nach 1 Liter Wasser (Temp. 12° C.) stieg der O_2-Verbrauch binnen 1/4 Stunde um 41,2 ccm (20 %), 3/4 Stunden später war die Welle aber bereits abgelaufen. Der gesamte Mehrverbrauch betrug 1200—1800 ccm O_2, woraus sich ein

1) Noch nicht publiziert.

Mehrumsatz von 5,8—8,6 Kalorien berechnet (conf. Band I, S. 207). Dies ist natürlich viel zu wenig, um als Stoffwechsel-erhöhender Faktor in Anschlag gebracht zu werden.

Anders dürften sich die Dinge bei unmäßig großem Wassergenuß stellen, wie er zu therapeutischen Zwecken aber niemals in Frage kommt. v. Noorden (9) führt folgendes Beispiel an: Ein 10jähriger Knabe von 24 kg, zu dessen Ernährung 1500 Kalorien völlig ausreichen sollten, war an Diabetes insipidus erkrankt. Er trank täglich etwa 8 Liter Wasser, außer dem in fester Nahrung enthaltenen. Um dieselben von ca. 12° C. auf Körpertemperatur zu erwärmen, sind 200 Kalorien nötig. Die einfache Wärmebindung legte ihm also einen Mehrumsatz von ca. 13 % auf. Dabei ist die erhöhte Inanspruchnahme der Verdauungs- und Drüsenarbeit noch gar nicht in Rechnung gezogen.

B. Salzlösungen und Mineralwässer.

Von Mineralwässern sind nur solche mit abführenden Eigenschaften bisher Gegenstand der Untersuchung geworden. Sie üben auf Magen und Darm einen stärkeren Reiz als gewöhnliches Wasser aus (Drüsentätigkeit, Peristaltik) und erhöhen den Stoff- und Kraftumsatz während der Dauer dieser Wirkung. Die Zahl der Versuche ist leider gering. Bei A. Loewy, der 7,5—15,0 g Glaubersalz in 200 ccm Wasser verabreichte, fanden sich folgende Werte:

Zunahme des O_2-Verbrauchs pro Minute

nach	Minimum	Maximum	Mittel
15 Min.	— 4,7 ccm	+ 58,6 ccm	+ 18,1 ccm
30 „	+ 34,7 „	+ 34,7 „	+ 34,7 „
45 „	+ 0,7 „	+ 84,3 „	+ 16,1 „
60 „	— 1,7 „	+ 29,7 „	+ 8,4 „
75 „	— 27,2 „	+ 81,7 „	+ 7,1 „
90 „	+ 3,0 „	+ 58,8 „	+ 20,3 „
105 „	— 20,0 „	— 6,2 „	— 13,1 „

Bei den starken Abweichungen der Einzelwerte und bei der geringen Zahl von Beobachtungen ist es natürlich mißlich, die Mittelwerte zu weiteren Berechnungen zu benutzen. Sehen wir von den Bedenken ab, so ergibt sich, daß von den Versuchspersonen innerhalb der ersten 90 Minuten im Mittel 1270 ccm O_2 mehr verbraucht wurden, als voraussichtlich ohne den Genuß der darmerregenden Glaubersalzlösung verbraucht wären. Hieraus berechnet sich ein Mehraufwand insgesamt von 6,0 Kalorien. Bei dieser Rechnung ist 1 Liter O_2 mit 4,831 Kalorien bewertet (conf. Band I, S. 207). Dies entspricht dem Aufwand von etwas mehr als 0,5 g Fett.

H. Salomon nahm auf meiner Frankfurter Klinik die Frage neu auf. Aus den Versuchen, die noch nicht abgeschlossen sind, teile ich zwei Reihen mit. Salomon gab nach exakter Feststellung des Grundumsatzes (Bd. I, S. 209) 750 ccm Kissinger Rakoczybrunnen, Temp. 12° C.; Trinkdauer 4 Minuten. Der Mehrverbrauch an O_2 betrug

im ersten Versuch innerhalb 195 Minuten 4932 ccm (= 25,3 ccm pro Min.)
„ zweiten „ „ 150 „ 3210 „ (= 21,4 „ „ „).

Im ersten Falle wurden insgesamt 23,8, im zweiten Falle 15,5 Kalorien durch die Aufnahme des Mineralwassers mobil gemacht (= 2,5, bezw. = 1,7 g Fett).

Sowohl in Loewy's wie in Salomon's Versuchen folgte nach Ablauf der Erregung öfters eine kurze Periode, in der der O_2-Verbrauch sich abnorm tief einstellte.

Die Höhe des Anstiegs scheint nicht so gesetzmäßig zu sein, wie bei der Einfuhr echter Nahrungsmittel (cf. Band I, S. 226); temporäre und individuelle Verschiedenheit der „Reizbarkeit" des Verdauungskanals dürften die Ungleichmäßigkeiten verursachen. Die neuen Frankfurter Versuche geben mehr als die früheren der praktischen Erfahrung Recht, daß Trinkkuren mit darmreizenden Mineralwässern den „Stoffwechsel erhöhen". Es ist — theoretisch betrachtet — sehr wohl möglich, daß sich die Erhöhung nicht nur auf die Ruhewerte (den „Grundumsatz") erstreckt, sondern daß auch alle anderen Oxydationsprozesse, z. B. die mit der Muskelarbeit verquickten, sich lebhafter gestalten, sobald von der einen Seite (Darm) aus eine Anregung (eine dynamische Einwirkung im Sinne M. Rubner's) ausgegangen ist.

Dies bedarf besonderer Prüfung. Ebenso lassen sich die besonderen Einflüsse der Masse, der Temperatur, der einzelnen Salze, der molekularen Konzentration, des Kohlensäuregehaltes noch gar nicht erkennen.

An den Kurorten wirken freilich noch viele andere Faktoren mit, die den Energieumsatz in die Höhe treiben; die Betätigung der Muskeln in erster Stelle, Bäder etc. Zu der Erzielung des Gesamteffektes tragen die Trinkkuren sicher ein Wesentliches bei; insbesondere unterstützen sie durch ihre Wirkung auf Magen und Darm die Durchführung einschneidender Diätvorschriften.

Im Eingang dieses Kapitels wurde der besonderen Wirkung der Alkalien gedacht. Die Reagensglasversuche über ihren katalytischen Einfluß auf die Fermentationsprozesse kommen hier natürlich gar nicht in Betracht, ebensowenig ihre noch in allen Einzelheiten strittige Wirkung auf die Oxydation der Harnsäure und den Abbau des Zuckers. Von den älteren Versuchen nähert sich kein einziger der Frage, ob sich zwischen Alkalizufuhr und Energieumsatz Beziehungen ergeben. Neuerdings berichtet A. Loewy (10), daß bei einer kastrierten Hündin durch tägliche Fütterung mit je 3 g Soda (0,23 g pro Kilo) der Gaswechsel um 30 % gestiegen sei. Dieser Versuch bedarf umsomehr der Nachprüfung, als A. Loewy selbst eine zweite Beobachtung mitteilt, wo der erwartete Alkalieffekt ausblieb. Alkalimengen von solcher Größe kommen bei Trinkkuren übrigens niemals in Betracht.

Was die soeben erwähnte „katalytische Beeinflussung" angeht, so ist der von H. Schade (11) jüngst unternommene dankenswerte Versuch zu erwähnen, die Erfahrungen der anorganischen Chemie über katalytische Wirkung auf die Biologie zu übertragen. Ueber Hypothesen kommt man

aber einstweilen nicht hinaus, und man muß sich bescheiden als möglich anzuerkennen, daß der fortgesetzte Genuß eines bestimmten Mineralwassers den Mineralbestand des Körpers verschiebt, und daß infolge dieser Verschiebung der Abbau und Aufbau bestimmter Atomkomplexe, z. B. des Zuckers oder der Harnsäure, (katalytisch?) erleichtert oder gehemmt werden kann.

Literatur.

1. Glax. Lehrbuch der Balneotherapie. Stuttgart 1897—1900.
2. Leichtenstern, Balneotherapie, in v. Ziemssens Handb. d. allg. Ther. Leipzig 1880. — Liebreich, Bemerkungen über künstliche Mineralwässer und Salzmischungen. Verhdl. der Balneol. Ges. 9. März 1895. — Derselbe, The therapeutic value of alkaline waters of the Vichy type. Brit. med. J. **1902**. 11. Oct.
3. Köppe, Physikalische Chemie in der Medizin. Wien 1900. — Derselbe, Die physikalisch-chemische Analyse der Mineralwässer. Arch. Balneother. **1**. H. 8. Halle 1898.
4. Paul, Die Bedeutung der Jonentheorie für die physiologische Chemie. 73. Naturf.-Vers. **1**. 139. 1902. — His, Die Bedeutung der Jonentheorie in der klinischen Medizin. Ibid. 165. — Meyerhoffer, Die chemisch-physikalische Beschaffenheit der Mineralquellen. Hamburg 1902. — Roloff, Genügt die chemische Analyse für die therapeutische Beurteilung der Mineralwässer? Halle 1903. — Derselbe. Physikalisch-chemische Grundlage für die therapeutische Beurteilung der Mineralwässer. Ther. Mon. **1904**. 445. — Hamburger, Osmotischer Druck und Jonenlehre in den medizinischen Wissenschaften. Wiesbaden 1904.
5. v. Noorden, Ueber den Einfluß der schwachen Kochsalzquellen auf den Stoffwechsel des Menschen. Frankfurt a. M. 1896. (J. Alt.)
6. Bidder und Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. S. 345. 1852.
7. Loewy, Ueber den Einfluß der salinischen Abführmittel auf den Gaswechsel des Menschen. Pflügers Arch. **43**. 515. 1888.
8. Speck, Physiologie des menschlichen Atmens. S. 42. Leipzig 1892.
9. v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. S. 141. Berlin 1893.
10. Loewy, Bemerkungen zur Wirkung der Borpräparate auf den Stoffwechsel. Engelmanns Arch. **1903**. 378.
11. Schade, Ueber katalytische Beeinflussung der Zuckerverbrennung. M. med. W. **1905**. 1088 u. 1713.

II. Der Eiweissumsatz.

An anderer Stelle dieses Werkes (Band I, S. 434) ist in Uebereinstimmung mit dem in der früheren Bearbeitung (S. 142) von v. Noorden vertretenen Standpunkt gezeigt worden, daß die Steigerung der N-Ausscheidung, welche so häufig an den ersten Tagen gesteigerter Wasserzufuhr zu beobachten ist, nicht auf erhöhtem N-Umsatz, d. h. auf Zugrundegehen von Eiweiß beruht, sondern daß es sich nur um die Ausschwemmung rückständiger Eiweißschlacken handelt. Bei Kranken, insbesondere bei solchen, die längere Zeit unter ungenügender Wasserzufuhr standen, kann man diese Ausschwemmung noch viel deutlicher als bei Gesunden sich vor Augen führen [L. Mohr (1)]. Die balneo-

logische Literatur hat sich jahrzehntelang an diesem so einfachen und selbstverständlichen, durch die alten Versuche von H. Oppenheim und J. Mayer (2) schon hinreichend geklärten Vorgang festgehakt, und mit schier unendlichem Echo wird von den verschiedensten Mineralwässern gerühmt, daß sie nicht nur die Ausschwemmung von Stoffwechselschlacken begünstigen — hiergegen wäre nichts einzuwenden — sondern auch den Eiweißstoffwechsel erhöhen und beschleunigen. Was man damit eigentlich beweisen wollte und wozu eine solche Wirkung eigentlich nützen sollte, blieb unklar. Es war nur ein Schlagwort, an das man sich hielt. In die Phalanx dieser Lobpreisungen von der Anregung des Eiweißstoffwechsels durch Mineralwässer haben v. Noorden und C. Dapper (3) die erste Bresche gelegt, indem sie einerseits die Tatsachen richtig stellten, andererseits ausführten, daß es doch eigentlich eine recht unwillkommene Beigabe der Trinkkuren sei, wenn sie über das von der Nahrung vorgeschriebene Maß hinaus das Eiweiß angriffen und damit eine schädliche Wirkung auf die Protoplasmasubstanz ausübten, wie sie sonst nur von Giften bekannt sei. Seitdem ist ein bemerkenswerter Umschwung in der einschlägigen Literatur zu finden, und jetzt wird umgekehrt von zahlreichen Wässern rühmend hervorgehoben, daß sie trotz dieser oder jener einschneidenden Wirkung den Eiweißbestand des Körpers unangetastet ließen.

Die Zahl der brauchbaren Versuche ist nicht groß. Von älteren sind zu erwähnen die Arbeiten von F. Mosler, J. v. Mering, B. Markwald über das Friedrichshaller Bitterwasser (4). v. Mering fand die tägliche Harnstoffmenge unter dem Gebrauch dieses Wassers etwas erhöht, die beiden anderen Autoren melden das Gegenteil. Doch genügten diese Untersuchungen keineswegs den Anforderungen der Methodik, die man später für Fragen des Eiweißumsatzes als notwendig erkannte. Auch gegen die fleißige und methodisch schon viel sorgfältiger angelegte Arbeit B. London's über das Karlsbader Mineralwasser ist der gleiche Einwand zu erheben (5); die Nahrung wurde nur gewogen, nicht analysiert, und so ergaben sich naturgemäß bedeutende Schwankungen der N-Ausscheidung, die den Autor selbst veranlaßten, auf Schlußfolgerungen zu verzichten. Wiederum einen wesentlichen Fortschritt in der Methodik bedeutete die Untersuchung J. Leva's über die Tarasper Luciusquelle (6). Der auf 18,69 g N berechneten Einfuhr standen als Ausfuhr in Harn und Kot gegenüber[1]):

---

1) Bei der Geringfügigkeit der zu erwartenden und auch wirklich beobachteten Ausschläge in der N-Ausfuhr muß natürlich in solchen Versuchen der größte Wert auf die genaueste Bekanntschaft mit der N-Einfuhr gelegt werden. Diese Vorsicht war in Leva's Versuchen nicht hinreichend geübt. Für Milch und zubereitetes Fleisch sind einmalige Analysen zugrunde gelegt. Da diese Substanzen mit zusammen 10 g N schon mehr als die Hälfte der Einfuhr deckten, sind die nie vermißten Schwankungen ihrer Zusammensetzung vielleicht schon größer gewesen, als die ganze Neigung der N-Bilanz. Das Resultat späterer genauer Versuche mit anderen, verwandten Mineralwässern verstärkt diesen Verdacht. Es ist kaum anzunehmen, daß gerade das Tarasper

ohne Tarasper Wasser	18,78 g
mit 400 g Luciusquelle	18,81 g
„ 400 g Süßwasser	19,60 g
„ 800—1000 g Luciusquelle . . .	21,40 g
„ 800—1000 g Süßwasser	20,60 g

Der Verfasser schließt auf eine die Eiweißzersetzung steigernde Wirkung größerer Mengen des Luciuswassers (Periode 4 und Nachwirkung in Periode 5). Sogar von einer „Abnahme der Muskelsubstanz“ ist die Rede.

Von anderen sorgfältigen, aber noch mit unzulänglichen Methoden (ohne Nahrungs- und Kotanalysen) durchgeführten Untersuchungen sei die Arbeit von C. Genth über das Langenschwalbacher kohlensaure Eisenwasser (Weinbrunnen) erwähnt (7). Die Zahlen Genth's sind folgende:

Versuchsdiät ohne Wasser	39,8 g	Harnstoff	(Dauer 6 Tage)
„ mit 1000 g Süßwasser . .	41,9 g	„	(„ 7 „)
„ „ 1000 g Stahlwasser .	42,5 g	„	(„ 14 „)
„ ohne Wasser (Nachperiode)	39,7 g	„	(„ 3 „).

Auch Genth kommt zu dem Schlusse, daß durch das Stahlwasser „eine höhere Oxydation und vermehrter Zerfall der N-haltigen Körpersubstanz“ bewirkt worden sei — also ein Resultat, das man sicher nicht beabsichtigt, wenn man bleichsüchtige junge Mädchen in Stahlbäder sendet. Der weittragende Schluß ist aber keineswegs bindend, da die Methodik des Stoffwechselversuchs mangelhaft war.

Die ersten mit völlig einwandsfreien Methoden angestellten Versuche wurden von C. v. Noorden (3) und C. Dapper (8) gelegentlich ihrer Studien über den Stoffwechsel bei Entfettungskuren ausgeführt (1893). Es kam Kissinger Rakoczy und Kissinger Bitterwasser zur Verwendung. v. Noorden berichtete darüber kurz in einem Vortrage[1]) in der Berliner medizinischen Gesellschaft: „Von einer Steigerung des Eiweißzerfalls ließ sich nichts entdecken. Wir hatten anfangs, in dem Bestreben, den Eiweißvorrat unserer Patienten unter allen Umständen zu wahren, mit einiger Sorge zu diesen Wässern gegriffen. Denn es ist ja in der Literatur viel von ihrem steigernden Einflusse auf die Harnstoffausscheidung die Rede.“ Die abweichenden Erfahrungen gaben v. Noorden den Anlaß, J. Katz (9) zu der Untersuchung über das stärkere, Kochsalz führende Wasser der Harzburger Crodoquelle anzuregen[2]). Alle späteren Untersuchungen, die sich zuverlässiger Methodik bedienten, gelangten zu dem gleichen Resultat. Gleichgiltig, welches Wasser in den Versuch eingestellt wurde,

Wasser eine Sonderstellung in der Beeinflussung des Eiweißumsatzes einnimmt. Die im allgemeinen steigende Tendenz der N-Abgabe ist von der geringen Kalorienzufuhr abhängig. Wir besprachen diesen Versuch etwas eingehender, um zu zeigen, wie eine äußerst sorgfältige und richtiger Fragestellung folgende Arbeit durch kleine Mängel der Methodik nicht nur ergebnislos enden, sondern auch zu zweifellos falschen Schlußfolgerungen Anlaß geben kann.

1) Die ausführliche Publikation erfolgte erst später durch C. Dapper (8).

2) Der Versuch wurde, da äußere Umstände es unmöglich machten, ihn auf v. Noorden's Laboratorium durchzuführen, von N. Zuntz im tierphysiologischen Institut geleitet.

von erhöhtem Eiweißumsatz war keine Rede. Dabei ist zu betonen, daß manche der Versuche unter Verhältnissen angestellt wurden, die an und für sich dem Eiweißbestande des Organismus gefährlich waren (Entfettungskuren, schwerer Diabetes). Im einzelnen die durchaus übereinstimmenden Versuchsergebnisse hier zusammenzustellen, würde zu weit führen. Wir wählen nur vier Beispiele aus.

	Dauer	N der Nahrung	Kalorienzufuhr	N-Bilanz (Tagesmittel)	
Entfettungskur	9 Tage	14,86 g	1491	+ 0,14 g	kein Mineralwasser [Dapper (10)]
	9 „	14,72 g	1292	+ 0,46 g	täglich 450—900 ccm Rakoczy
	14 „	14,90 g	1157	+ 0,61 g	täglich 300—900 ccm Rakoczy und 200 ccm Kissinger Bitterwasser.
Gesund	4 Tage[1]	17,14 g	2918	+ 1,58 g	ohne Mineralwasser [Katz]
	5 „	17,14 g	2918	+ 1,36 g	1 Tag 420, 4 Tg. 1050 Crodoquelle
	3 „	17,14 g	2918	+ 1,59 g	ohne Mineralwasser.
Chlorose	7 Tage[2]	11,5 g	1811	+ 0,35 g	kein Mineralwasser [Henius (11)]
	22 „	11,7 g	1811	+ 0,53 g	tägl. 300—800 ccm Val Sinistrawass.
Fettsucht	4 Tage	15,65 g	2487	— 0,58 g	ohne Mineralwasser [Ludwig (12)]
	8 „	18,16 g	2487	+ 0,19 g	tägl. 1500 ccm Karlsbader Mühlbr.

Weitere Versuche (13) mit gleichem Resultat beziehen sich auf künstliches Karlsbader Wasser (K. Brandenburg), Apentawasser (M. Jacoby), Mergentheimer Karlsquelle (E. Allard), Levicowasser (E. Schreiber).

In einigen anderen Versuchen wurden zwar kleine N-Verluste unter dem Gebrauch von Mineralwässern gefunden, doch liegen die Verluste teils innerhalb der Grenzen der Versuchsfehler, teils sind sie als Ausspülungserscheinungen zu deuten.

Im ganzen darf jetzt als sicher gelten, daß die Kochsalz- und Mittelsalze führenden Mineralwässer den Eiweißumsatz nicht erhöhen. Für arsenhaltige Wässer ist sogar eine gewisse, den Eiweißansatz begünstigende Wirkung wahrscheinlich gemacht [C. A. Ewald u. F. Dronke (14), M. Henius (11), E. Schreiber (13)]. Ueber Stahlwässer liegen leider keine exakten Zahlen vor.

Literatur.

1. L. Mohr, Ueber das Ausscheidungsvermögen der kranken Niere. Zt. klin. M. 51. 331. 1903.
2. Oppenheim, Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Harnstoffausscheidung. Pflügers Arch. 23. 446. 1881. — Mayer, Ueber den Einfluß der vermehrten Wasserzufuhr auf den Stoffumsatz. Zt. klin. M. 2. 34. 1880.
3. v. Noorden u. C. Dapper, Ueber den Stoffwechsel fettleibiger Menschen bei Entfettungskuren. B. klin. W. 1894. Nr. 24. — C. Dapper, Ueber den Einfluß der Kochsalzquellen auf den Stoffwechsel des Menschen. Zt. klin. M. 30. 371. 1896.
4. Mosler, Ueber die Wirkung des Friedrichshaller Bitterwassers. Dissertation. Marburg 1860. — v. Mering, Ueber den Einfluß des Friedrichshaller Bitter-

1) Die letzten 4 Tage vor der Mineralwasserperiode.
2) Die letzten 7 Tage vor der Mineralwasserperiode.

wassers auf den Stoffwechsel. B. klin. W. **1880**. 153. — Markwald, Ueber die Wirkungen des Friedrichshaller Bitterwassers. D. med. W. **1886**. 391.
5. London, Ueber den Einfluß des kochsalz- und glaubersalzhaltigen Mineralwassers auf einige Faktoren des Stoffwechsels. Zt. klin. M. **13**. 1888.
6. Leva, Ueber die Einwirkung des Tarasper Wassers auf den Stoffwechsel. B. klin. W. **1894**. Nr. 11.
7. Genth, Ueber die Veränderungen der Harnstoffausscheidung bei dem innerlichen Gebrauch des Schwalbacher Eisenwassers. D. med. W. **1883**. 403.
8. C. Dapper, Stoffwechsel bei Entfettungskuren. Zt. klin. M. **23**. 113. 1893.
9. Katz, Einfluß der Harzburger Crodoquelle auf den Stoffwechsel. Dissertation. Berlin 1894.
10. C. Dapper, Ueber Entfettungskuren. Boas Arch. **3**. 1. 1898.
11. Henius, Ueber das arsenhaltige Wasser von Val-Sinestra und seine Wirkung auf den Stoffwechsel. D. med. W. **1904**. 949.
12. Ludwig, Ueber den Einfluß des Karlsbader Wassers auf den Stoffwechsel. Ctb. inn. M. **1896**. Nr. 46.
13. Brandenburg, Beiträge zur Wirkung von Bestandteilen des Karlsbader Wassers. Ther. Mon. **1899**. 633. — Jacoby, Ueber den Einfluß des Apentawassers auf den Stoffwechsel einer Fettsüchtigen. B. klin. W. **1897**. 248. — Allard, Ueber den Einfluß eines natürlichen Bitterwassers auf den Stoffwechsel bei Diabetes mellitus und bei Fettsucht. Zt. klin. M. **45**. 340. 1902. — Schreiber, Einfluß des Levikowassers auf den Stoffwechsel. M. med. W. **1902**. 1490.
14. Ewald u. Dronke, Untersuchung über den Verlauf des Stoffwechsels bei längerem Gebrauch des Leviko-Arsen-Eisenwassers. B. klin. W. **1892**. Nr. 19 u. 20.

III. Einfluss der Mineralwässer auf den Magen.

A. Konzentrationsänderungen der in den Magen eingeführten Mineralwässer.

Die Arbeiten von J. Winter und J. H. Köppe (1) hatten die Aufmerksamkeit auf das Studium der molekularen Konzentration der Sekrete gelenkt. Sie gaben die Anregung zu eingehenden Untersuchungen der Magensekretion. Der normale, nüchtern abgeschiedene Magensaft hat eine molekulare Konzentration von durchschnittlich — 0,45° Gefrierpunktserniedrigung. Doch haben auch Werte bis — 0,38° [H. Strauß (2)] als normal zu gelten, und in umgekehrter Richtung fanden Th. Pfeiffer und A. Sommer (3) gelegentlich Gefrierpunktserniedrigungen bis — 0,55°, freilich nur ausnahmsweise; auch sie bezeichnen — 0,45° als durchschnittlichen Normalwert. In seiner letzten Arbeit teilt H. Strauß (3a) auch einige willkommene Zahlen über pathologische Nüchternsekrete des Magens mit:

bei Hypersekretion . . . . $\delta =$ — 0,35° bis — 0,39°,
bei Atonie mit erhaltener ClH-Absonderung: 13 mal δ unter — 0,45°,
12 mal δ zwischen — 0,45° und — 0,50°,
2 mal δ zwischen — 0,51° und — 0,55°.

H. Strauß und W. Roth (4) stellten den wichtigen Satz auf, daß auch nach Einführung von Ingesta der Organismus bestrebt sei, durch

Strom und Gegenstrom eine Konzentration des Inhalts von ca. — 0,45° Gefrierpunktserniedrigung herzustellen. Diese Konzentration sei das physiologische Optimum und werde beibehalten, wenn einmal erreicht. Sie meinen, daß erst nach Einstellung dieses Optimums (der sogenannten „gastro-isotonischen" Konzentration) die Abscheidung der spezifischen Sekrete (Salzsäure und Fermente) beginne; doch bedarf gerade diese physiologisch äußerst wichtige und interessante Frage noch so sehr weiterer Bearbeitung, daß sie hier nur gestreift werden soll.

Das Optimum der molekularen Konzentration im Magen ist demnach viel geringer als im Blutserum[1]); hier ist Δ — 0,56°. Der Unterschied soll auf Abwesenheit der Achloride im Magensaft beruhen; die im Blutserum enthaltenen Chloride würden diesem eine Gefrierpunktserniedrigung von — 0,36° verleihen, also einen Wert, der dem des Magensaftes nahe steht.

Wie der Magen sich den verschieden molekularen Konzentrationen der Ingesta gegenüber verhält, ließ sich am klarsten durch Einführung von Salzlösungen, bezw. Mineralwässern erkennen. Nach Roth und Strauß wirken drei Prozesse zusammen:

1. Ein Diffusionsaustausch zwischen Blut und Mageninhalt, dahin zielend, die osmotische Gesamtspannung des Mageninhaltes und die Partiarspannung seiner Komponenten mit derjenigen des Blutes auszugleichen. Dieser Prozeß wird dadurch eingeengt, daß die Magenwand kein Wasser in der Richtung vom Magen zum Blute durchläßt [v. Mering, F. Moritz (5)]. Eine gewisse kleine Wasserresorption scheint nach M. Bönniger freilich nicht ausgeschlossen (6).

2. Eine „Verdünnungssekretion" des Magendrüsenapparates, die die osmotische Spannung des Mageninhaltes auch den physikalischen Triebkräften entgegen herabzusetzen trachtet. Es wird hierbei also eine Energie-erfordernde Arbeit geleistet, ähnlich wie von den Nieren, aber in umgekehrter Richtung, da ja die Nieren dem Sekret eine höhere Spannung verleihen, als im Blutserum herrscht.

3. Eine spezifische Sekretion von verdauenden Produkten der Drüsenepithelien (Salzsäure, Fermente). Da sie den osmotischen Druck erhöhen, wirken sie in gewissem Sinne dem zweiten Faktor entgegen.

Strauß und Roth fanden nun: 1. Beim Eintritt von bluthypertonischen Lösungen (d. h. osmotische Spannung höher als die des Blutserums, — 0,56°) führen Diffusionsaustausch und „Verdünnungssekretion" zur fortschreitenden Verdünnung des Mageninhaltes bis zur Erreichung des Optimums (der sog. gastro-isotonischen Konzentration).

1) Auch beim Hunde besteht ein ähnliches Verhältnis zwischen molekularer Konzentration des Blutes und der des reinen Magensaftes, wie beim Menschen [K. Sasaki (3b)]:

Blutgefrierpunkt des Hundes . . . . — 0,60° bis — 0,62°
Gefrierpunkt des Magensaftes bei Scheinfütterung mit Rindfleisch: — 0,46° bis — 0,57°
(im Mittel = — 0,53°).

Die spezifische Sekretion soll im Hintergrund bleiben, d. h. die Abscheidung von Salzsäure und Pepsin verzögert sich. Der gesamte Ausgleichprozeß zieht sich in die Länge, der Inhalt verweilt länger im Magen, als bei geringerer Konzentration der Ingesta. — 2. Bei blutisotonischen Lösungen kommt es zwar zu einem Diffusionsaustausch der einzelnen Bestandteile; es überwiegt aber die Verdünnungssekretion, sodaß trotz der physikalischen Gegenkräfte eine hypotonische Lösung zustande kommt. Die spezifische Sekretion stellt sich günstiger als im ersten Falle. — 3. Bei bluthypotonischen Lösungen wurde verschiedenes beobachtet. Manchmal kam es durch Ueberwiegen der Verdünnungssekretion zu einer noch stärkeren Abnahme der osmotischen Spannung, in anderen Fällen überwog die spezifische Sekretion und ließ die Gesamtkonzentration sich der Isotonie nähern. Das Integral der spezifischen Sekretion pflegt größer zu sein als bei hypertonischen Lösungen.

Die zunächst an einfachen Lösungen studierten Verhältnisse wurden dann bei den natürlichen Mineralwässern geprüft und bestätigt. H. Strauß (7) kommt zu dem Schlusse: die Verweildauer eines Mineralwassers im Magen ist um so länger, und freie Salzsäure erscheint um so später, je höher die molekulare Konzentration des Wassers ist. Die von A. v. Kostkewicz (8) ausgeführten Untersuchungen deckten auf, daß fast alle Mineralwässer, die wir kurgemäß an der Quelle oder zu Hause trinken lassen, blutisotonisch oder hypotonisch sind; z. T. geht ihre molekulare Konzentration ähnlich weit herab, wie bei sog. Tafelwässern, zu denen wir instinktiv um so mehr greifen, je höher die osmotische Spannung der Ingesta ist, oder, was praktisch auf das gleiche hinauskommt, je salzreichere Kost wir genießen. Wir verstehen jetzt, warum manche empfindliche Patienten von gewissen Wässern, die eine verhältnismäßig hohe molekulare Konzentration haben, klagen, daß sie „ihnen schwer im Magen liegen" (z. B. bei der Salzschlirfer Bonifaciusquelle, bei der Tarasper Luciusquelle, bei der Homburger Elisabethquelle). Um vom klinischen Standpunkte aus eines dieser Beispiele weiter auszuführen, erinnern wir daran, daß die Homburger Elisabethquelle von dem hyperästhetischen Magen der Chlorotischen sehr schlecht vertragen wird (v. Noorden (9). Wässer dieser Art verlangen mehr Verdünnungsarbeit von Seiten des Magens, und sie bleiben länger dort liegen. Viel ausgesprochener ist dies aber bei den eigentlichen Bitterwässern, besonders bei den magnesiareichen (z. B. Franz-Josef, Hunyadi Janos, Apenta, Birmenstorf). Hier kommt nicht nur die Quantität, sondern auch die Qualität der Molen in Betracht; denn nach Th. Pfeiffer und A. Sommer verweilen z. B. Magnesiasulfatlösungen erheblich länger im Magen, als Kochsalzlösungen gleicher osmotischer Spannung.

Ich gebe hier eine kurze Uebersicht über einige der gebräuchlichsten Wässer. Sie sind nach der Gefrierpunktserniedrigung geordnet. Eine umfassende Uebersicht findet sich bei A. v. Kostkewicz.

Kissinger Bitterwasser	$\Delta = -1{,}11^0$
Friedrichshaller Bitterwasser . . .	„ $-1{,}08^0$

Apentawasser	Δ =	— 1,015°
Salzschlirfer Bonifaciusbrunnen	„	— 0,892°
Tarasper Luciusquelle	„	— 0,68°
Homburger Elisabethquelle	„	— 0,627°
Wiesbadener Kochbrunnen	„	— 0,483°
Kissinger Rakoczy	„	— 0,470°
Marienbader Kreuzbrunnen	„	— 0,435°
Vichy Grand Grille	„	— 0,330°
Karlsbader Sprudel	„	— 0,275°
Wildunger Helenequelle	„	— 0,230°
Homburger Luisenquelle	„	— 0,217°
Emser Kränchen	„	— 0,170°
Fachinger	„	— 0,155°
Levico Starkwasser	„	— 0,112°
Neuenahrer Sprudel	„	— 0,087°
Roncegnowasser	„	— 0,030°
Schwalbacher Stahlbrunnen	„	— 0,025°.

Um von Versuchen, auf die sich Strauß stützt, ein Bild zu geben, greife ich einige Protokolle heraus:

400 ccm Getränk	Δ des Mineralwassers	Δ des Rückstandes nach 40 Min.	Menge des Rückstandes nach 40 Min.
Apentawasser	— 1,02°	— 0,75°	266 ccm
Püllnaer Bitterwasser	— 0,59°	— 0,46°	110 „
Karlsbader Felsenquelle	— 0,25°	— 0,32°	30 „

Th. Pfeiffer und A. Sommer, die die Frage zu gleicher Zeit mit Strauß aufnahmen, fanden, daß isotonische Lösungen annähernd isotonisch bleiben, und daß hypotonische Lösungen nicht, wie Roth und Strauß angaben, noch weiter verdünnt werden, sondern einer höheren molekularen Konzentration zustreben. Auch betonen sie die große Verschiedenheit der Ausschläge bei den einzelnen Individuen, wenn auch die Richtung des Ausschlages gesetzmäßig war. Sie bestätigen das wichtige Ergebnis, daß die Verweilsdauer mit der molekularen Konzentration der Lösung steigt. In einer späteren Arbeit aber bestätigte Th. Pfeiffer (10) die Verdünnung isotonischer Lösungen und kommt zu dem Schlusse, daß durch das Zusammenwirken der physikalischen Kräfte und aktiver Zellenarbeit der Magen anstrebe, seinem Inhalt die molekulare Konzentration von Gefrierpunktserniedrigung = ca. —0,45° zu geben. Da auch Strauß später nicht mehr aufrecht hielt, daß stark verdünnte Lösungen (d. h. solche mit Gefrierpunkt über — 0,35°) stets noch weiter verdünnt werden, so waren die Differenzen beseitigt.

Die Ausführungen von H. Strauß blieben nicht ohne Widerspruch. M. Bönniger (6) experimentierte an Kaninchen und Hunden, die Vorsicht gebrauchend, Kardia und Pylorus abzubinden, um die Stoffbewegung des Mageninhalts von fremden Einflüssen frei zu halten. Unter solchen Ver-

hältnissen wurde von den stürmischen Flüssigkeits- und Salzbewegungen, die Strauß u. a. beschrieben, nichts gefunden. Der Magen änderte die molekulare Konzentration seines Inhaltes so gut wie gar nicht, oder höchstens ein wenig nach der Richtung der osmotischen Spannung des Blutes. Von „Verdünnungssekretion" war keine Rede. Bei einem Patienten mit gutartiger Pylorusstenose wurde das Gleiche gefunden. Bönniger nimmt an, daß die „Verdünnungssekretion" nicht existiere, und daß die Verdünnung nur durch Verschlucken von Speichel bedingt werde. Einige Selbstversuche schienen dies zu bestätigen. Kochsalz- bezw. Traubenzuckerlösungen von $\Delta = -0{,}53^{0}$ bis $-0{,}545^{0}$ in den Magen gebracht, hatten am Schluß des Versuches Gefrierpunktserniedrigung von $-0{,}46^{0}$ bis $-0{,}50^{0}$; wenn er aber, um das Verschlucken von Speichel zu verhüten, den Magenschlauch während des ganzen Versuchs liegen ließ, so fand er Schlußwerte von $-0{,}50^{0}$ bis $-0{,}56^{0}$.

Besonders wichtig sind die Arbeiten von C. v. Rzentkowski und von P. Sommerfeld und H. Roeder (12). Diese Autoren hatten Gelegenheit, bei Patienten mit totaler Oesophagusstriktur und mit Magenfistel zu arbeiten, also unter denkbar günstigsten Verhältnissen. Sie kommen übereinstimmend zu dem Resultat, daß hypertonische Lösungen zwar der Isotonie genähert werden, aber im wesentlichen durch Kochsalzresorption und nur wenig durch verdünnende Abscheidung. Ehe aber dieser Prozeß beendet, verlassen sie in noch hypertonischem Zustande (entgegen Strauß) den Magen. Dies letztere fand neuerdings auch E. Otto (12a) im Tierexperiment. Bei hypotonischen Lösungen kam es überhaupt nicht zur Verdünnung, eher zur Konzentration des Inhalts. Uebereinstimmend mit Bönniger führen sie das „Verdünnungsphänomen" auf verschluckten Speichel zurück, dessen Einwirkung Strauß beträchtlich unterschätzt habe. Auch die Abhängigkeit der Salzsäureabscheidung von der osmotischen Spannung des Inhaltes konnte nicht bestätigt werden.

Einige neuere Arbeiten entschieden wiederum den einzigen strittigen Punkt, ob nämlich bluthypotonische Ingesta durch eine „Verdünnungssekretion" zunächst weiter verdünnt werden können, zugunsten von H. Strauß und Roth in positivem Sinne [Th. Justesen, H. Strauß, Th. Pfeiffer (12a)]. Die Konzentration dieses „Verdünnungssekretes" ist noch unbekannt. Der gleichzeitige Eintritt von Molen in die Magenwand und der Austritt von Inhalt in den Darm erschwerten die Feststellung. Der Speichel, den Bönniger als Ursache der Verdünnungserscheinungen anschuldigte, spielt offenbar keine so bedeutende Rolle. Hypertonische Ingesta regen die Speichelsekretion nicht im geringsten an [Kress (13)].

Jedenfalls ist aber die Verdünnung bluthypotonischer Ingesta nicht durchgehends Regel. Dies zeigten die schönen und überzeugenden Versuche A. Bickel's (13a) am Hunde. Er führte in den nach Pawlowscher Operationstechnik angelegten sog. kleinen Magen Wiesbadener Kochbrunnen ein, der gegenüber Blut und Magensaft des Hundes eine stark hypotonische Salzlösung darstellt. Die Konzentration des Ingestums

erhöhte sich innerhalb 30 Minuten jedesmal, allerdings sehr ungleich, manchmal bis zu bluthypertonischen Werten.

Versuchs-Nr.	Δ des Ingestums zu Beginn des Versuchs	Δ des Ingestums nach 30 Minuten
1	— 0,37°	— 0,40°
2	— 0,39°	— 0,52°
3	— 0,39°	— 0,68°
4	— 0,43°	— 0,45°
5	— 0,40°	— 0,75°
6	— 0,37°	— 0,53°.

An der Erhöhung der molekularen Konzentration waren die Nicht-Elektrolyten sehr wesentlich, aber nicht immer in gleichem Maße beteiligt. Diese starke Verschiebung der molekularen Konzentration kann nur durch eine aktive echte Drüsensekretion, nicht aber durch osmotische Vorgänge allein erklärt werden.

Die Frage, wann bei blut- und gastrohypotonischen Ingesta die von H. Strauß beschriebene Verdünnungssekretion eintritt, hat einstweilen nur theoretisches Interesse. Um so wichtiger ist für uns der von H. Strauß aufgestellte und von keiner Seite bestrittene Lehrsatz, daß die Mineralwässer um so länger im Magen verweilen, je höher ihre molekulare Konzentration ist. Wie schon oben bemerkt, fordert diese Tatsache auf, gastrohypertonische Mineralwässer bei Hyperästhesie, bei Atonie und bei anderen Formen verlangsamter Magenentleerung zu vermeiden. Wo auch immer man von ihnen Gebrauch macht, muß eine genügend lange Zeit zwischen der Aufnahme des Mineralwassers und der der Nahrung liegen, sodaß die osmotischen Spannungsunterschiede zwischen Mineralwässern und Blut im Augenblick des Speiseeintrittes in den Magen gar keine Rolle mehr spielen.

Die allgemeine ärztliche und insbesondere auch die balneologische Praxis haben längst vor jenen theoretischen Ermittelungen als wichtig erkannt, alle Mineralwässer mit etwas höherer molekularer Konzentration nur morgens früh, möglichst weit von der Nahrungsaufnahme entfernt, trinken zu lassen, und nur die Mineralwässer mit höchst geringer molekularer Konzentration bei den Mahlzeiten und zwischen denselben zu gestatten.

B. Einfluß der Mineralwässer auf den Ablauf der Magenverdauung.[1])

Zum Studium des Einflusses, den Mineralwässer nicht sowohl auf die physikalische, wie auf die chemische und motorische Tätigkeit beim Verdauungsakte ausüben, hat man früher vielfach die einzelnen Mineralwasserbestandteile, wie Kochsalz, Glaubersalz, Soda etc. den Speisen

1) Während des Druckes dieses Kapitels erschienen noch einige hierher gehörende Arbeiten von F. Heinsheimer und M. Rheinboldt, die aber nicht mehr berücksichtigt werden konnten (60).

zugemischt und prüfte dann, wie sich Salzsäurereichtum und Entleerung des Speisebreies unter den neuen Verhältnissen einstellten. Diese Versuchsanordnung hat ein gewisses pharmakologisches Interesse; für die Beurteilung der Trinkkuren ist sie aber bedeutungslos, da sie sich von den praktisch zur Anwendung kommenden Methoden weit entfernt. Manche Widersprüche zwischen Theorie und Praxis, aber auch manches Vorurteil ist durch die Heranziehung solcher Experimente entstanden. Wenn wir durch den fortgesetzten Genuß eines Mineralwassers, in der bei solchen Trinkkuren üblichen Form, allmählich eine Besserung und Heilung verschiedenartiger Magenstörungen eintreten sehen, so hat das mit der unmittelbaren Wirkung des Wassers und seiner festen Bestandteile auf den Verdauungsakt vielleicht gar nichts zu tun. Es kann nur der Zustand der Magenschleimhaut sein, auf den wir einwirken, sei es, daß die Brunnenkur eine Art Uebungstherapie, sei es, daß sie in anderen Fällen eine Art Schonungstherapie für die Magenschleimhaut bedeutet. Wie bei anderen auf Uebung oder Schonung bestimmter Organe hinzielenden Heilmethoden, die bei einmaliger Anwendung gar nichts, bei häufiger Wiederholung aber großes leisten, würden wir allzu große Ansprüche an die Exaktheit unserer messenden Methoden stellen, wenn wir bei kurzen Vergleichsperioden deutliche Ausschläge erwarteten. Das einzig richtige ist, die Brunnenkur als ganzes zu betrachten und die Magenverhältnisse nicht nur vor und während der Trinkkur, sondern auch nach derselben unter einander zu vergleichen. Dadurch schafft man ein Tatsachenmaterial, das zwar an sich noch nicht geeignet ist, die Wirkungsweise der Mineralwässer zu erklären, aber naturgemäß vorhanden sein muß, ehe man an Spezialfragen herantreten kann. Nur die Prüfungen bei Kranken sind aussichtsvoll. Daß ein gesunder Magen, der sich den allerverschiedenartigsten an ihn herantretenden Ansprüchen mit größter Leichtigkeit anpaßt, durch so geringfügige Mittel, wie es 1—2 Becher Mineralwasser sind, in seinen Leistungen verändert, „umgestimmt" werden kann, ist doch allzu unwahrscheinlich. Bei der Unbekanntschaft mit der Pathogenese der Sekretionsstörungen und bei der noch größeren Unbekanntschaft mit dem Angriffspunkt der Mineralwässer auf dieselben darf es nicht wundernehmen, wenn wir gelegentlich feststellen, daß scheinbar entgegengesetzte Störungen, wie Hypazidität und Hyperazidität durch die gleichen Mittel günstig beeinflußt werden. Ich erwähne dies, weil z. B. Theorie und Kritik von alters her und bis in die neueste Zeit hinein den Satz vertreten haben: weil die Kochsalzwässer bei Hypazidität zweifellos nützen und bei gewissen Formen derselben die Salzsäureabscheidung zweifellos beleben, sind sie bei Hyperazidität jeder Art kontraindiziert. Mit solcher Art unlogischer Superweisheit wird Tatsachen Gewalt angetan und dem Fortschreiten der Erkenntnis nur geschadet.

Die Unbekanntschaft mit der Wirkungsweise der Trinkkuren hat natürlich den Skeptizismus wach gerufen und dazu geführt, ihre Bedeutung als Heilfaktor gering zu schätzen und den sonstigen balneotherapeutischen Faktoren, insbesondere der Diät, den ganzen Erfolg zu-

zuschieben. Es ist sogar der Satz ausgesprochen worden, daß durch diese anderen Faktoren, z. B. die Diätkur, viele Erfolge „trotz der Trinkkur“ erzielt würden. Man wird gerade uns gewiß nicht vorwerfen können, daß wir den Wert der Balneodiätetik unterschätzen, zu deren individuelleren Ausgestaltung wir selbst manches beigetragen haben. Sie aber so in den Vordergrund zu stellen und die Bedeutung der Trinkkuren soweit abzuschwächen, scheint uns den Tatsachen nicht zu entsprechen. Jeder, der über die wirklichen Verhältnisse in Kurorten praktische Erfahrung hat, weiß, wie traurig und einseitig es um die sog. kurgemäße Diät bestellt war und z. T. noch ist. Es ließe sich vielleicht mit mehr Glück der Satz vertreten, daß die Trinkkuren oft trotz ungünstiger Beköstigungsverhältnisse schöne Erfolge zeitigen. Aber alle solche allgemeinen Betrachtungen haben wenig Wert. Sie sind nur der Ausfluß davon, daß wir über die wirklichen Vorgänge, die sich unter dem Einfluß von Trinkkuren in der Schleimhaut des Verdauungskanals abspielen, so außerordentlich wenig wissen. Es ist besser, dies anzuerkennen, als mit weisen Reden die Lücken zu füllen. Immerhin sind in der letzten Zeit dankenswerte Anläufe zur Ausfüllung der Lücken gemacht.

1. Gleichzeitige Aufnahme von Mineralwässern und Nahrung.

a) Kohlensaure Tafelwässer.

Von den Mineralwässern, die direkt auf den Ablauf des Verdauungsaktes einwirken, kommen nur die sog. Tafelwässer in Betracht. Sie enthalten alle Kohlensäure als wichtigsten Bestandteil; manche sind sehr reich daran. Sie gelten als appetitanregend, und in Erinnerung an den Satz von J. P. Pawlow: „Appetit ist Saft“, dürfen wir a priori wohl eine sekretionssteigernde Wirkung von ihnen erwarten. Nach den vorläufigen und nicht zu sicherem Ergebnis führenden Versuchen (14) von H. Quincke (am Hunde), W. Jaworski und A. Lockhart Gillepsie, M. Prager und Hensel, M. Krieger (am Menschen) kam F. Penzoldt neuerdings zu dem abschließenden Resultat, daß die Beifügung von $^1/_2$ Liter kalten kohlensauren Wassers zu einer Mahlzeit die Salzsäureabscheidung beschleunige, erhöhe und die Magenverdauung durch Entleerung in den Darm früher zum Abschluß bringe, als die Beigabe gleicher Mengen einfachen Wassers. Auch O. Liebreich (15) spricht sich in diesem Sinne aus. Nach den unter Pawlow's Leitung angestellten Untersuchungen von N. M. Becker (16) regt das in den Magen eingeführte kohlensaure Wasser auch die Sekretion des Pankreas bedeutend an, während die Hinzufügung von Alkalien diesen Einfluß wieder abschwächt.

Von anderen Wässern, die — weil gleichzeitig mit der Nahrung eingeführt — einen Einfluß auf den Verdauungsakt ausüben könnten, kommen nur die sehr schwach kochsalzhaltigen (bis ca. 0,3 % ClNa) und die sehr schwach alkalischen (wie Fachingen, Salzbrunner Kronenquelle, Vichy Celestin, Biliner etc.) in Betracht.

b) Kochsalzhaltige Mineralwässer.

Ueber den Einfluß des Kochsalzes auf die Magenverdauung können wir hier hinweggehen. Die viel umstrittene Frage, auf deren Literatur (17) hier nur kurz hingewiesen sei, hat vom Standpunkt unseres Themas aus kein Interesse. Die Arbeiten kommen im wesentlichen darauf hinaus, daß kleine Beigaben von Kochsalz gleichgiltig sind, abnorm große — wie sie in Wirklichkeit kein Mensch zu sich nimmt — die Salzsäureabscheidung vermindern, den peptischen Prozeß stören und die Magenentleerung verzögern. Was wir höchstenfalls in kochsalzhaltigen Tafelwässern mit den Speisen an Kochsalz einführen, fällt quantitativ gar nicht ins Gewicht; es verschwindet gegenüber dem ClNa, das wir als Geschmackskorrigens den Speisen zufügen.

Sehr bemerkenswert, aber durchaus noch nicht abschließend, sondern zu weiterem Studium anregend sind die Versuche P. Bergell und A. Bickel (18), nach denen der hemmende Einfluß des kochsalzhaltigen Mineralwassers (Wiesbadener Kochbrunnen) auf den peptischen Prozeß nur dann eintritt, wenn das Wasser Radium-Emanation verloren hat. Zusatz von Radium-Emanation hob den hemmenden Einfluß des Kochsalzwassers auf oder überkompensierte ihn sogar. Dagegen hatte die Radium-Emanation keinerlei Wirkung auf den Sekretionsvorgang selbst. So unfertig diese Untersuchungen auch noch sind, haben sie doch eine große prinzipielle Bedeutung, weil zum ersten Male deutliche Unterschiede in der physiologischen Wirkung eines frisch von der Quelle entnommenen, emanationshaltigen und eines durch Versand und Lagerung veränderten Mineralwassers verständlich gemacht werden.

c) Alkalische Mineralwässer.

Eingreifender als der Zusatz eines schwachen Kochsalzwassers erscheint von vornherein der von alkalischen Wässern, die, so gering auch ihr Alkaligehalt sein mag, der Mahlzeit etwas unnatürliches hinzufügen. Denn von ganz frischer Milch und Eiern abgesehen, pflegen wir alle unsere Nahrung mit neutraler oder schwach saurer Reaktion einzuverleiben. Auch erwarten wir vom Magen, daß er den Ingesta so bald als möglich eine stark saure Reaktion verleiht. Die Beigabe von Alkalien scheint daher nur dann am Platze, wenn sich entweder herausstellen sollte, daß die Alkalien nach vorübergehender Abschwächung der sauren Reaktion eine spätere reichlichere Abscheidung im Gefolge haben, oder wenn wir der Neigung zu Uebersäuerung entgegenarbeiten wollen. Hier mehr Klarheit als bisher zu schaffen, ist entschieden wünschenswert, um so mehr, als das Trinken alkalischer Tafelwässer von Jahr zu Jahr steigt und uns nicht selten, bei fortgesetztem Gebrauch, die Ursache von ernsten Magenstörungen zu werden schien. (Vichy Celestin 5,1, Biliner 4,6, Fachinger 3,6, $NaHCO_3$ im Liter.) Exakte Untersuchungen über den Einfluß solcher Tafelwässer auf den Ablauf der Magenverdauung liegen überhaupt noch nicht vor, dagegen einige über das kohlensaure Natron selbst. Nach einleitenden und unvollständigen Vorarbeiten W. v. Leube's,

W. Jaworski's (19) stellten R. Geigel und L. Abend, G. Linossier und G. Lemoine und gleichzeitig Th. du Mesnil derartige Untersuchungen an (20). 0,5—1,0 $NaHCO_3$, zum Probefrühstück zugesetzt, sättigten in den Versuchen Abend's zwar zunächst die ClH etwas ab; der Säureverlust wurde ausgeglichen, und in der zweiten Hälfte der Verdauungsperiode stimmten die Werte mit denen ohne Natrongabe völlig überein. Du Mesnil fand bei Zugabe von 1—2 g $NaCO_3H$ oder von 100—300 ccm Karlsbader Mühlbrunnen (dies kommt in praxi kaum vor!) eine kleine Steigerung der Salzsäurewerte, bei Zugabe von 5 g eine deutliche, in der ganzen Verdauungsperiode fortbestehende Verminderung. Die Ausschläge nach oben liegen aber innerhalb der normalen Aziditätsschwankungen und sind daher nicht beweiskräftig, worauf namentlich C. A. Ewald (20a) schon frühzeitig hingewiesen hat. In den gleichfalls nicht einwandsfreien Untersuchungen von Linossier und Lemoine (bei einem an Rumination leidenden Manne ausgeführt) schien die Anregung der Salzsäuresekretion am stärksten, wenn 1,0 g $NaHCO_3$ zum Probefrühstück oder 5,0 g eine Stunde vor demselben gegeben wurden. Entgegengesetzt lauten die Mitteilungen N. Reichmann's (21), der die Natronlösung (die Menge ist nicht angegeben) allerdings erst 30 Minuten nach dem Probefrühstück verabfolgte. J. P. Pawlow (22) äußert sich auf Grund seiner tierexperimentellen Untersuchungen sehr skeptisch gegenüber der „anregenden“ Wirkung der Alkalikarbonate; über den zu ihrer Absättigung nötigen Wert hinaus erstrecke sich ihr Einfluß auf die Salzsäureproduktion nicht, oder m. a. W. bestenfalles wird der Schaden, den sie der Normal- oder Subazidität stiften, gerade wieder ausgeglichen.

Die bei weitem genauesten und ausführlichsten Untersuchungen verdanken wir A. Schüle (23), der aber mit so großen Mengen Alkali arbeitete, wie sie die Praxis niemals in Anwendung zieht (7,0 g als Zusatz zu seiner aus 400 ccm Mehlbrei bestehenden Probediät). Bei Individuen, die schon im normalen etwas niedrige Werte besaßen, verminderte das Alkali die Gesamtazidität während der ganzen Dauer des Verdauungsaktes stark, sodaß manchmal überhaupt keine freie Salzsäure auftrat; bei anderen wurde der Säureverlust durch stärkere Absonderung bald wieder ausgeglichen, sodaß schon nach 15—20 Minuten die Werte mit den normalen übereinstimmten. Von einer über die Neutralisation hinausgreifenden Anregung der Sekretion war nichts zu entdecken (Uebereinstimmung mit Pawlow). Die Entleerung des Magens war ein wenig beschleunigt.

Aus einer im Sommer 1890 begonnenen, aber nicht zu Ende geführten Versuchsreihe v. Noorden's stammt folgende Beobachtung: Eine an leichter Hyperazidität leidende Patientin erhielt an 10 auf einander folgenden Tagen als Probefrühstück 50 g Zwieback und abwechselnd je 400 ccm gewöhnliches Trinkwasser, bezw. je 400 ccm Eau de Vals (La Marquise mit 0,7 % $NaHCO_3$-Gehalt). Die Ausspülung erfolgte 45 Minuten nach dem Probefrühstück, zu dessen Aufnahme 5 Minuten Zeit gelassen wurden:

Gewöhnliches Wasser		Eau de Vals		
ClH %	Rückstand[1])	ClH %	Rückstand	
0,28	80 ccm	0,24	90 ccm	
0,24	70 „	0,19	80 „	
0,29	60 „	0,26	100 „	
0,31	120 „	0,30	125 „	
0,27	90 „	0,24	70 „	
0,278 %	85 ccm	0,246 %	93 ccm	Mittel.

Dieser vereinzelt gebliebene Versuch hat einige Bedeutung, weil er sich genau den Verhältnissen anschmiegt, die beim Gebrauch alkalischer Tafelwässer in Betracht kommen. Es ergab sich eine freilich geringe Herabsetzung der Säurereaktion des Speisebreies. Auf die sehr geringe Erhöhung des Rückstandes ist kein Gewicht zu legen.

2. Aufnahme der Mineralwässer vor der Mahlzeit.

Den für die Mineralwasser-Trinkkuren üblichen Verhältnissen enger schmiegen sich Versuche an, wo das Wasser einige Zeit vor der Probemahlzeit gegeben wurde, und insbesondere solche, wo längere Beobachtungsreihen zur Verfügung stehen. Zwei verschiedene Versuchsanordnungen sind hier zu unterscheiden:

1. Zur Prüfung der unmittelbaren Wirkung des Mineralwassers muß man an Tagen ohne Brunnengenuß und an Tagen mit Brunnengenuß den Ablauf der Magenverdauung studieren und vergleichen.

2. Zur Prüfung des Gesamtresultates einer Trinkkur wird man vor, während und nach der Trinkkur Magenuntersuchungen unter möglichst gleichen Verhältnissen vornehmen. Deshalb muß an den Prüfungstagen, die man während der Brunnenkur einschaltet, das Mineralwasser ausgesetzt oder erst nach der Magenspülung getrunken werden.

a) Kochsalzwässer.

Ueber die unmittelbare Wirkung auf die Sekretionsverhältnisse liegt eine sorgfältig und methodisch einwandsfreie Untersuchungsreihe von A. Meinel (24) vor. Er ermittelte bei einer Patientin mit leichter Magenatonie zunächst die Sekretionsverhältnisse nach einfachem Probefrühstück; dann wurde in drei Perioden $^1/_4$ Liter Wiesbadener Koch-

1) Zur Bestimmung des Rückstandes kam hier eine Methode zur Anwendung, die sehr bequem ist und weiterer Ausarbeitung wert erscheint. Nachdem dem Magen durch die Sonde soviel Inhalt entnommen war, wie man zur Analyse bedurfte, wurde $^1/_2$ Liter 2 %iger Traubenzuckerlösung eingegossen und durch öfteres Heben und Senken des Trichters mit dem rückständigen Inhalt gemischt. Um die Mischung zu begünstigen, wurde schließlich etwas Luft eingeblasen, sodaß der Mageninhalt starke Wellen schlug. Man kann sich leicht überzeugen, daß dann die aus dem Magen in die Sonde stürzenden Massen in allen ihren Teilen eine gleiche Zusammensetzung haben. Aus dem Vergleich der polarimetrischen Bestimmung der optisch aktiven Substanzen im unverdünnten und im verdünnten Mageninhalt ließ sich die Menge des Rückstandes leicht berechnen.

brunnen (6,8 g ClNa im Liter), kohlensäure-imprägnierter Kochbrunnen, Kissinger Rakoczy (5,8 g ClNa im Liter) $^1/_2$ Stunde vor dem Probefrühstück verabfolgt, also entsprechend den Gewohnheiten in Badeorten. Es ergab sich, daß freie Salzsäure nach Aufnahme der Kochsalzwässer früher auftrat, daß die Gesamtazidität etwas höhere Werte erreichte, und daß der Magen sich etwas früher entleerte. Am deutlichsten war dies nach Rakoczy:

Maximum der Azidität ohne: 65, desgl. mit: 87 ccm $^1/_{10}$ n. NaOH,
Erreichung der Maxima ohne: in 45 Minuten, desgl. mit: in 15 Minuten,
Magen leer ohne: nach 90 Minuten, desgl. mit: nach 75 Minuten.

In einem anderen Falle, mit Achylia gastrica, ließ sich durch die objektive Untersuchung kein Unterschied im Ablauf des Magenverdauungsprozesses nachweisen.

Aehnliche Versuche stellte A. Bickel (25) an, teils am Hunde (Pawlow'sche Versuchsanordnung), teils bei einem Mädchen mit Magenfistel, die wegen Oesophagusstriktur angelegt war. Auch er fand, daß die zu Trinkkuren benutzten schwachen Kochsalzwässer den Magen veranlassen, der folgenden Mahlzeit mehr Salzsäure zur Verfügung zu stellen.

Weitere exakte Untersuchungen dieser Art sind dringend nötig; insbesondere sind dieselben auf verschiedenartige Magenkrankheiten auszudehnen, da es durchaus nicht sicher ist, daß die kranke Schleimhaut quantitativ und vielleicht auch qualitativ andere Ausschläge geben kann, als die gesunde.

Ueber die Gesamtwirkung der Trinkkuren wurden die ersten einschlägigen Untersuchungen von C. Dapper (26) teils mit Kissinger Rakoczy, teils mit Homburger Elisabethquelle angestellt und zwar ausnahmslos bei magenkranken Personen. Nachdem vorhergehende Ausheberungen über den Zustand und über die Leistungen des Magens Aufschluß gebracht, wurde in typischer Weise das Mineralwasser, in den üblichen Mengen, einige Wochen lang morgens nüchtern dargereicht. Dann wurde ermittelt, wie sich während und nach der Brunnenkur die Dinge einstellten. Um das Resultat nicht zu trüben, wurde an den zu Stichproben ausgewählten Tagen das Mineralwasser ausgesetzt.

Aus einer größeren Zahl von Beobachtungen teilt C. Dapper 7 Fälle mit, wo eine durch Magenkatarrh bedingte Subazidität allmählich normaler Säureproduktion wich. Daß dies nicht regelmäßig zutraf, sondern daß auch Mißerfolge zu verzeichnen waren, kann nicht wundernehmen. Namentlich wurden Fälle von Anazidität und Subazidität auf nervöser Basis, ferner Subazidität bei Lungenschwindsüchtigen so gut wie gar nicht beeinflußt. Einige sorgfältig durchgeführte Beobachtungen über die säuresteigernde Wirkung der Kochsalzwässer bei Subazidität wird demnächst A. Fischmann (28) aus v. Noorden's Klinik veröffentlichen.

Bemerkenswerter als dieses mit alten klinischen und balneologischen Erfahrungen völlig übereinstimmende Resultat war, daß zahlreiche Fälle von Hyperazidität (insbesondere solche mit nervöser Hyperazidität und mit sog. saurem Katarrh) in entgegengesetztem Sinne reagierten, d. h.

ihre hohen Säurewerte einbüßten. Eine spätere Veröffentlichung C. Dapper's enthält 24 solcher Fälle, weist aber darauf hin, daß auch Fehlschläge vorkamen, insbesondere bei der Hyperazidität Chlorotischer. In seiner letzten Arbeit findet sich eine Tabelle über 17, durch Kochsalz-Mineralwasser (Kissinger Rakoczy) günstig beeinflußte Fälle von Hyperazidität mäßigen Grades.

	Maximum	Minimum	Mittel aus 17 Fällen
vor der Behandlung . .	0,35	0,29	0,33 % ClH
nach der Behandlung .	0,20	0,16	0,18 % ClH.

Als ein Allheilmittel bei der so schwer zu bekämpfenden Hyperazidität wird ja auch Niemand ein Mineralwasser, welcher Zusammensetzung auch immer, betrachten. Man könnte den Untersuchungen C. Dapper's entgegenhalten, daß die Zahl der auf den einzelnen Patienten entfallenden Ausheberungen zu gering sei, da ja die Aziditätswerte bei ein- und derselben Person von Tag zu Tag erheblich zu schwanken pflegen [C. A. Ewald (27)]. Auch wir legen auf die einzelnen vergleichenden Ausspülungen nicht soviel Wert, wie darauf, daß die einmal eingeschlagene Richtung (Verminderung bezw. Erhöhung der Säurewerte) in den günstigen Fällen unentwegt innegehalten wurde. Zum Beweise, daß der Trinkkur selbst ein gewisser Einfluß zukommt, können wir uns auf einige Fälle beziehen, wo eine sorgfältige diätetische Behandlung zunächst nichts an dem Zustande änderte, und erst die Hinzuziehung der Brunnenkur, unter Fortführung der gleichen Diät, Senkung der Säurewerte nach sich zog.

Wir müssen nach fortgesetzten, jetzt sehr zahlreichen klinischen Erfahrungen unbedingt daran festhalten, daß in gewissen und zwar recht häufigen Fällen von Hyperchlorhydrie eine wesentliche Verminderung derselben als Gesamtresultat der Trinkkuren mit kochsalzhaltigem Wasser herausspringt. Dies steht in einem gewissen Widerspruch mit den oben erwähnten Versuchen Meinel's und Bickel's über die unmittelbare Wirkung der Kochsalzquellen. Doch wurden Fälle von Hyperchlorhydrie mit den von diesen Autoren angewandten Methoden noch nicht untersucht. Die scheinbaren Widersprüche werden sich bei Fortsetzung der klinischen und experimentellen Untersuchungen sicher lösen.

Die entgegengesetzten Ausschläge in Fällen von Subazidität und in solchen von Hyperazidität, und die Abhängigkeit des Erfolges von anderen Begleitumständen scheinen darzutun, daß es sich bei der Einwirkung dieser Mineralwässer auf den kranken Magen nicht nur um einfache Anregung oder Unterdrückung der Säureproduktion handeln kann, sondern daß Zustandsänderungen der Schleimhaut (vielleicht durch Uebung oder Schonung bestimmter Funktionen, conf. S. 521) dadurch veranlaßt werden. Zu den Heilwirkungen darf wohl auch die häufig beobachtete Abnahme von Schleimgehalt des ausgeheberten Mageninhaltes gerechnet werden; doch liegen hierüber irgend welche brauchbaren exakten Bestimmungen nicht vor.

b) Alkalische Wässer.

α. Unmittelbare Wirkung. Versuche, die ihrer Anordnung nach denen von Meinel entsprechen, wurden von N. Reichmann (21) mit doppelkohlensaurem Natron angestellt (22 Versuche an 4 Personen): Doppelkohlensaures Natron, sowohl in größeren wie in kleineren Dosen, eine gewisse Zeit vor der Mahlzeit gereicht, hatte keinerlei besonderen Einfluß auf die Säureverhältnisse während der Mahlzeit. Bei der gleichen Versuchsanordnung fanden Linossier und Lemoine (20): 5 g $NaHCO_3$, eine Stunde vor der Mahlzeit genommen, regen die ClH-Sekretion (zwecks Neutralisation des Alkali) mächtig an; die Erregung der Drüsen schien aber über die Erreichung dieses Zieles hinaus fortzudauern, da während der auf die Alkaligabe folgenden Mahlzeit abnorm hohe Säuregrade sich entwickelten. Aehnliche Versuche beziehen sich auf Karlsbader Wasser, das wir — trotz seines geringen Glaubersalzgehaltes — den alkalischen Wässern zuordnen wollen. Die Untersuchungen W. Jaworski's (19) sind noch mit sehr unvollkommenen Hilfsmitteln angestellt; sie stammen aus der Kinderzeit der chemischen Magendiagnostik; aber auch die methodisch mustergiltigen Arbeiten O. Sandberg's und C. A. Ewald's und die Untersuchungen W. Spitzer's brachten keine einheitlichen Resultate (29); immerhin bezeugen sie alle, daß wenigstens in einigen Fällen (teils bei Gesunden, teils bei subazider Gastritis) nach vorausgegangenem Genuß des Karlsbader Wassers die Verdauung der Probemahlzeit mit etwas höheren Salzsäure- und Aziditätswerten ablief, und daß die Pepsinabscheidung und die Magenentleerung ein wenig verbessert wurden. Wir können diese Untersuchungen, die im wesentlichen auf die Resultate Linoissier's und Lemoine's hinauskommen, keineswegs für abschließende halten, und wir meinen, daß unter Berücksichtigung der Fortschritte, die die Methodik gemacht, eine größere Gesetzmäßigkeit und zuverlässigere Ausschläge entdeckt werden müssen. Den Anfang zu solchen exakteren Untersuchungen macht die Arbeit A. Bickel's (30). Das alkalisch-salinische Wasser Karlsbads beeinflußte die nachfolgende Sekretionstätigkeit des Magens (Saftmenge) nicht wesentlich; bei den rein alkalischen Wässern Vichys und Fachingens (5 bezw. 3,6 g $NaHCO_3$ im Liter) machte sich ein geringer sekretionshemmender Einfluß geltend (gesunder Magen!). A. Fischmann (28) untersuchte nach Meinel's Methode in einem Falle mäßiger Hyperazidität die Wirkung des Karlsbader Mühlbrunnens (500 ccm) auf die Säurewerte bei nachfolgendem Probefrühstück:

	nach 15	30	45	60	75 Min.
Gesamtazidität:					
gewöhnl. Wasser (Vorperiode) .	28	55	60	55	60
Mühlbrunnen	35	60	75	65	67
gewöhnl. Wasser (Nachperiode) .	22	40	55	55	52
Freie Salzsäure:					
gewöhnl. Wasser (Vorperiode) .	5	37	40	40	28
Mühlbrunnen	18	45	62	46	50
gewöhnl. Wasser (Nachperiode) .	3	25	35	25	–

In diesem Falle stieg unter Gebrauch des Karlsbader Mühlbrunnens deutlich die an und für sich schon beträchtliche Azidität; erst nachher, als Gesamtwirkung, sank dieselbe, was besonders bei den Werten für überschüssige Salzsäure hervortritt.

β. Gesamtwirkung. Wichtiger als die Einwirkung des vorausgegangenen Brunnengenusses auf den einzelnen Verdauungsakt ist für den Arzt natürlich der Gesamteffekt einer Trinkkur, d. h. der Vergleich der Magenverdauung vor und nach der Kur.

W. Jaworski (19) hatte die Angabe gemacht, daß sehr häufig bei längerem Gebrauche von Karlsbader Wasser (4—6 Wochen, morgens nüchtern in üblichen Mengen) die spezifischen Magenfunktionen, d. h. die Abscheidung von Salzsäure und Pepsin, erheblich geschädigt wurde; die Reaktionskraft der Magenschleimhaut nehme stetig ab. Diese überraschenden, übrigens auch von uns einige Male gesehenen Resultate konnte C. A. Ewald (29) in einer ähnlich angelegten Versuchsreihe (bei 10 Personen) nicht bestätigen: die Säure- und die Fermentverhältnisse blieben im wesentlichen unbeeinflußt; es kamen wohl Schwankungen vor, doch der Ausschläge nach unten waren ebenso viele wie nach oben. Hiermit stimmten die gleichartigen Versuche N. Reichmann's (21) und W. Spitzer's (29) völlig überein (bei 6 gesunden und bei 18 magenkranken Personen). Unter den Fällen Spitzer's seien 3 hervorgehoben, die an Hyperchlorhydrie litten; er sagt darüber: „die hyperaziden Werte sanken rasch auf die Norm, jedoch nicht wesentlich tiefer". Daß Fälle mit solchem günstigen Resultat vorkommen, ist zweifellos. In der schon erwähnten Arbeit A. Fischmann's finden sich folgende Beobachtungen:

Gesamtazidität

		vorher	während der Trinkkur	nachher
I.	Einzelwerte	63, 65, 52, 50	50, 62, 55, 60, 85, 45, 10, 50, 60, 20	50, 50
	Mittelwert	60	50	50
II.	Einzelwerte	80, 60, 56	60, 60, 65, 60, 73, 62, 64, 50, 100, 75	35, 30, 40
	Mittelwert	65	67	35
III.	Einzelwerte	82, 70, 65	65, 63, 61, 66, 55, 58, 60, 55	55, 50
	Mittelwert	72	60	52

Freie Salzsäure

		vorher	während der Trinkkur	nachher
I.	Einzelwerte	44, 52, 50	50, 35, 60, 53, 42, 44, 30, 35, 42	40, 35, 30
	Mittelwert	49	43	35
II.	Einzelwerte	43, 40, 37	29, 40, 40, 42, 35, 43, 65, 70, 55	30, 25
	Mittelwert	40	46	27
III.	Einzelwerte	54, 50, 50	46, 45, 41, 43, 35, 40, 45, 40	35, 36, 36
	Mittelwert	52	42	36

Auch hier war, wie in dem schon oben erwähnten Beispiele, die Nachwirkung der Trinkkur sehr deutlich (Absinken der Aziditätswerte); während der Trinkkur selbst waren die Unterschiede gegenüber der Vorperiode nicht nennenswert. Leider entspricht der Niedergang der Hyperchlorhydrie durch solche Trinkkuren nicht den durchschnittlichen klinischen Erfahrungen [H. Strauß (31)]. Wir finden ja in sämtlichen Monographien über Verdauungskrankheiten, z. B. bei Boas, Fleiner, Hemmeter, Riegel etc., Klage darüber geführt, wie wenig die Trinkkuren mit alkalischen Wässern zur dauernden Beseitigung der Hyperazidität beitrügen; nur als symptomatisches Mittel, nur zur vorübergehenden Bekämpfung momentaner Uebersäuerung werden die Alkalien empfohlen; als prophylaktisches oder wirklich heilendes Mittel erlangten sie keine durchschlagende Bedeutung. Unsere eigene Erfahrung stimmt hiermit überein. Sorgfältige und lang durchgeführte diätetische Maßnahmen, insbesondere auf Hebung des Ernährungszustandes und auf Beseitigung der Obstipation ausgehend, sind — wenigstens bei einer gewissen, sehr großen Gruppe von Fällen — ungleich wirksamer [v. Noorden (32)].

Bei den alkalischen, speziell den alkalisch-salinischen Mineralwässern wiederholt sich übrigens die schon über die Kochsalzquellen gemeldete Erfahrung, daß unter ihrem Einfluß Aenderungen der Salzsäureproduktion nach verschiedenen Richtungen hin vorkommen, d. h. neben den erwähnten Fällen von Hyperazidität, in denen die Hyperchlorhydrie abnahm, stehen Fälle von Subazidität (gewöhnlich auf katarrhalischer Grundlage), in denen die Säureproduktion normalen Werten zustrebte. Diese klinisch wohlbekannte Tatsache spiegelt sich deutlich in einigen Beobachtungen A. Fischmann's wieder; wie auch bei allen anderen von ihm beschriebenen Fällen bestand die einzige therapeutische Maßnahme in Darreichung des Mineralwassers (hier Karlsbader Mühlbrunnen, $^{6}/_{10}$ Liter täglich).

Gesamtazidität

		vorher	während der Trinkkur	nachher
I.	Einzelwerte	35, 40, 43	42, 32, 54, 55, 41, 42, 31, 35, 45, 55	60, 50, 50
	Mittelwert	39	43	53
II.	Einzelwerte	35, 30, 29	40, 32, 39, 48, 50	50, 48, 50, 50
	Mittelwert	31	42	50
III.	Einzelwerte	35, 43, 43, 40	40, 50, 45, 50, 55, 50, 55	50, 55, 63
	Mittelwert	40	50	56

Freie Salzsäure

		vorher	während der Trinkkur	nachher
I.	Einzelwerte	9, 9, 14, 15	15, 21, 21, 22, 24, 20, 30, 25, 22, 30	40, 30, 32
	Mittelwert	12	23	34
II.	Einzelwerte	10, 15, 9, 0	20, 27, 22, 25, 25	20, 25, 29, 30
	Mittelwert	8	24	26
III.	Einzelwerte	20, 21, 22, 25	25, 30, 25, 30, 32, 38, 35	32, 35, 40
	Mittelwert	22	31	36

Es ist wirklich bedauerlich, und es ist ein betrübendes Beispiel für die Unzulänglichkeit vieler balneologischer Untersuchungen und Schlußfolgerungen, daß wir über das Gesamtresultat solcher Trinkkuren so wenig zuverlässige Nachweise haben. Und doch würde es nicht nur den sog. Magenspezialisten, sondern auch dem praktischen Arzte leicht sein, für diese wichtigen Fragen ein maßgebendes und beweiskräftiges Material zu sammeln. v. Noorden, der schon früher ähnliche Kontrolluntersuchungen über die Wirkung von Trinkkuren bei Zuckerkranken empfohlen und ausgeführt hat, dehnte dieselben auch auf Magenstörungen aus. Dem berechtigten Einwand begegnend, daß einmalige Prüfungen kein getreues Bild versprechen, wurden vor und nach den Kuren je 3—4 Magenausheberungen gemacht, aus denen jedesmal für die folgende Tabelle der Mittelwert berechnet wurde (jedesmal 40 Minuten nach Probefrühstück, das aus 4 Friedrichsdorfer Zwieback und $^{4}/_{10}$ Liter dünnem Tee, ohne Zucker und Milch, bestand).

Diagnose	Trinkkur in	Dauer (Wochen)	Gesamtazidität vorher	Gesamtazidität nachher	freie Salzsäure vorher	freie Salzsäure nachher
Hyperacid. nervosa . (Atonie)	Vichy	4	0,40	0,42	0,31	0,30
Hyperazidität . . . (wahrscheinl. Ulcus)	Vichy	3	0,37	0,33	0,30	0,22
Hyperacid. nervosa . (ohne Atonie)	Neuenahr	4	0,41	0,39	0,25	0,29
Hyperacid. nervosa . (Atonie)	Karlsbad	4	0,39	0,28	0,27	0,16
Hyperazidität . . . (Ulcus ventr.)	Karlsbad	4	0,42	0,30	0,29	0,11

Es liegt uns ferne, aus diesen wenigen Beobachtungen irgend welche Schlüsse zu ziehen. Wir erwähnen sie hier nur, um eine bestimmte Methode für solche Prüfungen an die Hand zu geben. Es ist ratsam, daß alle, die sich damit abgeben, eine und dieselbe Methode innehalten. Nur dann kann mit der Zeit ein überzeugendes Material vergleichbarer Zahlenwerte zur Stelle geschafft werden. Betreffs Kochsalzwässer conf. oben (S. 527).

c) Bitterwässer.

Ueber die unmittelbare Wirkung der Bitterwässer auf die Magensekretion berichtet A. Bickel (30); er sah eine deutliche Verminderung der Magensaftsekretion. Besonders gilt dies für die spezifischen Sekretionen, während die stärker konzentrierten Wässer (z. B. Hunyadi Janos, 39,4 g schwefelsaure Salze im Liter) Wasseraustritt aus der Magenwand hervorrufen können.

Gesamtwirkung. A. Simon (33) verabfolgte teils an Magengesunde, teils an Patienten mit Subazidität 2—3 Wochen lang morgens Lösungen von 1 g Glaubersalz in 200 ccm Wasser und suchte durch Ausspülungen sich von der Entwickelung der Aziditätsverhältnisse zu

unterrichten. Es fehlen aber, mit einer Ausnahme, jegliche quantitative Bestimmungen, und die Zahl der auf den einzelnen Patienten entfallenden Untersuchungen ist so gering, daß man die Berechtigung für die weitgehenden Schlußfolgerungen aus den Protokollen nicht kontrollieren kann; es heißt dort: Die chemischen Eigenschaften des Magensaftes werden bei Gastritis mucosa konstant beeinflußt und zwar im Sinne der Säuresteigerung; eine Herabsetzung der Azidität wurde in keinem Falle beobachtet. Bei atrophischen Magenkatarrhen, bei symptomatischer Anazidität (Tuberkulose der Lungen), bei nervösen Magenbeschwerden wurde kein günstiger Erfolg gesehen. Mit gleicher Methodik arbeitete F. Gintl (200 ccm einer 1 %igen Glaubersalzlösung 10—14 Tage lang, morgens nüchtern, 1 Stunde vor dem Frühstück). Er wählte Fälle von Subazidität. Irgend welche nennenswerte Hebung der Salzsäureproduktion ließ sich nicht aufdecken (34). J. Latkowski (35) berichtet über Zunahme der Aziditätswerte bei längerem Gebrauch der Marienbader Kreuzbrunnenquelle (4,8 g schwefelsaure Salze im Liter).

d) Kalkwässer.

Kalkwässer scheinen in ihrer Wirkung auf den Magen noch fast gar nicht systematisch untersucht zu sein. Die Arbeit von M. Piatkowski (36) über das Krynicaer Wasser (1,33 g $CaCO_3$ im Liter), die einzige, die wir fanden, ist allzu dürftig: vier- bis fünfwöchiger Gebrauch schien in manchen Fällen von saurem Katarrh die Hyperazidität zu vermindern. Die Arbeit fordert jedenfalss zu weiterer Prüfung auf, da auch nach unseren eigenen klinischen Erfahrungen kohlensaurer Kalk oft nachhaltiger zu wirken scheint, als kohlensaures Natron.

e) Schwefelwässer.

Von den Schwefelwässern rühmt A. Robin (37), daß sie, 10 Minuten vor einer Probemahlzeit genommen, die Azidität herabsetzen. Da dies die einzige in der Literatur niedergelegte Beobachtung zu sein scheint, wiederholte der eine von uns (v. Noorden) kürzlich dieses Experiment in einem ausgesprochenen Falle von nervöser Hyperazidität mit der Weilbacher Schwefelquelle (5,2 ccm SH_2 im Liter). Von dem Wasser wurden, auch an den Spültagen, je 400 ccm $^1/_2$ Stunde vor dem Probefrühstück getrunken; Spülung 40 Minuten nach Probefrühstück. 4 vorläufige Ausspülungen hatten eine mittlere Gesamtazidität von 91 ($^1/_{10}$ n-Natronlauge für 100 ccm Magensaft) und einen mittleren Salzsäureüberschuß von 62 ergeben. Nach zweiwöchigem Gebrauch der Schwefelquelle ergaben 4 Ausspülungen: 73 bezw. 42. Dies fordert zu weiteren Prüfungen auf.

f) Eisenwässer.

Ueber Eisenwässer liegen anscheinend gar keine Untersuchungen vor. Sie sind aber in Ergänzung der unten mitgeteilten wenigen Zahlen sehr wünschenswert, da Stahlwässer ja außerordentlich häufig bei Anämischen, von denen viele an Hyperazidität und viele andere an Hypazidität leiden, angewendet werden. Nach den bedeutenden Heilerfolgen, die bei beiden

Kategorien von Patienten mit Stahlwässern erzielt werden, könnte hier sich vielleicht wieder ergeben, daß das gleiche Wasser, je nach Umständen, salzsäurevermindernd und salzsäurevermehrend wirkt — ähnlich wie wir dies von den Kochsalzwässern und salinisch-alkalischen Wässern kennen lernten. Die Arbeit von N. Buzdygan (38) beschäftigt sich nur mit eisenhaltigen Drogen und gestattet auch in deren Wirkung keinen klaren Einblick.

Immerhin läßt sich mit Bestimmtheit das klinische Urteil aussprechen, daß Stahlwässer bei der so häufigen chlorotischen Dyspepsie nicht kontraindiziert sind. Im Gegenteil werden die Magenstörungen der Chlorotischen (Hyperazidität oder Hypazidität, Atonie, Hyperästhesie des Magens) im einzelnen und in ihrer Gesamtheit oft überraschend günstig dadurch beeinflußt, wahrscheinlich nicht durch eine primäre Wirkung auf den Magen, sondern auf die Blutbildung. Nicht das gleiche läßt sich bekanntlich von den arzneilichen Eisenpräparaten sagen (anorganische und organische Eisensalze, Eisenpeptonate und -Albuminate etc.), und auch die Eisensulfatwässer (z. B. Levico, Roncegno etc.) sind — wenigstens für häuslichen Gebrauch — bei allen Chlorotischen, in deren Krankheitsbild Magen- und Darmstörungen irgend welcher Art sich in den Vordergrund schieben, unbrauchbar. An der Quelle selbst liegen die Dinge vielleicht anders.

Daß die chlorotische Hyperazidität durch eine Stahlbrunnenkur stark herabgedrückt werden kann, zeigt folgende kleine Tabelle. Alle drei Patientinnen litten an starker Magenhyperästhesie und Hyperazidität. Die je 5—6 wöchige Kur in Franzensbad bezw. Marienbad brachte die Chlorose zur Heilung und die Magenbeschwerden auf die Dauer zum Verschwinden.

	2—3 Woch. vor d. Kur		3—4 Woch. nach d. Kur	
	Azidität	freie ClH	Azidität	freie ClH
1. Marienbad (Ambrosiusquelle)	0,33[1]	0,24	0,23	0,14
2. Franzensbad (Stahlquelle) .	0,42	0,30	0,25	0,11
3. Marienbad (Ambrosiusquelle)	0,35	0,22	0,26	0,16

(Literaturverzeichnis folgt hinter Abschnitt IV.)

IV. Der Einfluss der Mineralwässer auf den Darm.

Den Wirkungen der Mineralwässer auf die einzelnen Tätigkeitsäußerungen des Darmes nachzugehen, reicht das vorliegende Material nicht aus. Es ist bekannt, daß gewisse Mineralwässer die Peristaltik stark anregen und eine wässerige Abscheidung in den Darm veranlassen. Auf den Stoffwechsel gewinnen diese Eigenschaften nur insofern Einfluß, als sie den Energieumsatz in die Höhe treiben, die Zusammensetzung des Kotes bezw. die Ausnützung der Nahrung abändern und in die bakteriellen Gärungen eingreifen.

1) Jede Zahl dieser Tabelle ist Mittelwert aus zwei Einzeluntersuchungen.

A. Die Ausnützung der Nahrung.

Von den Energieverlusten, die der Körper erleidet, wenn kochsalz- oder bittersalzhaltige Mineralwässer reichliche dünne Entleerungen veranlassen, hat man sich früher sehr übertriebene Vorstellungen gemacht. Die Durchfälle spielten eine nicht geringe Rolle in der Lehre von der „Beschleunigung des Stoffwechsels", und ein großer Teil der Entfettungserfolge bei Homburger, Kissinger und Marienbader Kuren etc. wurde auf die durch beschleunigten Stuhlgang bewirkte Abgabe oxydablen Materials bezogen. Schon a priori war diese Annahme unwahrscheinlich; denn die Mineralwässer — in den üblichen Mengen und in der üblichen Weise einverleibt — werfen nur den Dickdarminhalt heraus, und in diesem steckt, abgesehen von Wasser und einigen Salzen, nur noch sehr wenig nutzbarer Stoff. Die exakten Untersuchungen haben im wesentlichen diesen theoretischen Bedenken Recht gegeben.

1. Gewöhnliches Wasser.

Die Menge des aufgenommenen Wassers ist — vielleicht von Extremen abgesehen — ohne Einfluß auf die Resorptionsgröße. A. Dennig (39) fand in einigen seiner Durstversuche etwas schlechtere Ausnützung, als bei reichlichem Wassertrinken; es tritt dies weniger bei den absoluten, als bei den Prozentwerten hervor. Zweimal (Fall I und IV) ging in der Nachperiode erheblich mehr N mit dem Kot verloren als vorher, insbesondere auch mehr Fett (im ersten Dennig'schen Falle 13,8 g Fett in der Nachperiode gegen 4,21 g in der Durstperiode). Dennig deutet dies als Folge der durch die extreme Wasserentziehung gesetzten Schädigung des Verdauungsorgans.

Fall	Tagesaufnahme in g		Tagesausscheidung im Kot.		Bemerkungen
	Wasser	Stickstoff	N in g	N in %	
I	2150	16,86	0,71	4,2	Gesund
	530	13,12	0,90	6,8	
	2660	16,40	1,57	9,5	
II	2070	14,11	0,70	4,9	Adipositas
	380	8,39	0,83	9,9	
	2070	14,16	0,79	5,6	
III	2360	14,50	0,75	5,2	Adipositas
	550	12,66	0,73	5,8	
	1850	17,17	0,70	4,1	
IV	2415	20,37	0,70	3,4	Adipositas
	635	20,02	1,04	5,4	
	2415	20,37	1,67	8,2	

St. Ruziczka (40) untersuchte, ob Wasserzulage ($^1/_2$ Liter) zur gewöhnlichen Kost, beim Essen getrunken, auf die Resorption wirke. Die Unterschiede lagen innerhalb der normalen Ausschlagsbreite solcher Versuche.

Von gleicher Nahrung wurden ausgenutzt:

	Trockensubst.	N	Fett	Kohlenhydr.	Asche
in I. Periode	94,1 %	84,9 %	94,5 %	98,1 %	68,6 %
in II. Periode	95,0 %	96,9 %	95,1 %	98,4 %	75,9 %

In der ersten Periode nahm R. das Getränk ($^1/_2$ Liter Wasser) zwischen, in der zweiten Periode zugleich mit den Mahlzeiten.

2. Mineralwässer.

Ueber die Resorption beim kurgemäßen Gebrauch von Mineralwässern belehrt folgende Tabelle[1]):

Beobachter	Stickstoff			Fett			Bemerkungen	Diagnose
	Tages-Aufnahme	Tages-Ausscheidung	Verlust in %	Tages-Aufnahme	Tages-Ausscheidung	Verlust in %	Mineralwasser	
v. Noorden (45a)	—	—	—	77	2,98	3,9	0	Obstipation
	—	—	—	77	3,87	5,0	350 g Hunyadi Janos	
Katz (44)	17,14	0,76	4,0	125	2,3	1,8	0	Gesund
	17,14	1,01	5,8	125	2,2	1,8	1050 ccm Crodo-[quelle	
	17,14	1,02	5,5	125	2,1	1,7	0	
C. Dapper (45)	20,40	1,64	7,0	112	1,47	1,5	0	Gesund
	20,76	1,89	8,0	112	2,80	3,0	300ccmKiss.Bitterw.	
	19.94	1,84	9,0	112	4,10	4,0	500 „ „ „	
	20,92	1,76	4,0	112	1,48	1,5	0	
Derselbe	16,75	1,62	9,0	137	5,3	4,0	0	Gesund
	17,65	1,40	7,0	137	4,7	3,0	900 ccm Rakoczy	
	17,20	1,41	8,0	137	2,6	2,0	0	
Derselbe	14,86	1,0	6,7	40,0	2,9	7,0	0	Fettleibigkeit
	14,72	1,24	8,0	38,0	3,7	9,0	450—900 Rakoczy	
	14,90	1,28	8,0	36,0	4,4	10,0	300—900 Rakoczy u. 200 Kiss.Bitterw.	

1) Die Arbeiten von D. Anatoliew, W. Andrejew, J. Polssadow, E. Ratner, S. Chudsinsky, A. Subow waren uns im Original nicht zugänglich (41). Nach den Referaten ergaben sie keine Verschlechterung der Fettresorption beim Gebrauch der Mineralwässer. — Nach C. Coggi (42) verschlechtert Kochsalz die Fettresorption ein wenig, wenn es in sehr großen Mengen genommen wird (20 g am Tage); kleinere Mengen sind ohne Einfluß. Wie es scheint, blieben die Seifen bei der Kotanalyse unberücksichtigt. — Beim Hunde hatte Friedrichshaller Bitterwasser eine entschieden ungünstige Wirkung auf die Fettresorption [E. Vahlen (43]. — Die Resultate der sonst sehr verdienstlichen Arbeit B. London's (44) über Karlsbader Mühlbrunnen konnten in der Tabelle nicht berücksichtigt werden, weil die Kotabgrenzungen ungenügend waren. — Die Untersuchungen C. Brandenburg's über künstliches Karlsbader Wasser führten zu den gleichen Ergebnissen, wie die Arbeiten von Ludwig und Fr. Kraus jun. über das natürliche Mineralwasser (44).

Beobachter	Stickstoff Tages-Aufnahme	Stickstoff Tages-Ausscheidung	Stickstoff Verlust in %	Fett Tages-Aufnahme	Fett Tages-Ausscheidung	Fett Verlust in %	Bemerkungen Mineralwasser	Diagnose
C. Dapper (45)	15,0	0,93	6,0	40,0	3,08	7,0	0	Fettleibigkeit
	15,3	0,61	4,0	36,0	2,36	6,0	300—900 Rakoczy +200 Kiss.Bitterw.	
	11,8	0,81	4,0	32,5	2,38	7,0	300 ccm Rakoczy +200 Kiss.Bitterw.	
Derselbe	14,8	0,53	3,6	100	3,24	3.24	0	Obstipation: Hyperazidität des Magens
	15,1	0,49	3,2	100	2,91	2,91	200 ccm Rakoczy u. 100 Bitterw.	
Derselbe	13,0	—	—	175	13,0	7,5	0	Subakuter Magenkatarrh
	13,0	—	—	175	12,0	7,0	600 ccm Rakoczy	
v. Noorden (45a)	—	—	—	200	5,1	2,5	800ccm Homburger Elisabethquelle	Arthritis urica
C. Dapper (45)	—	—	—	300	6,1	2,0	400ccm Homburger Elisabethquelle	Arthritis urica
Derselbe	29,4	3,0	10,0	242	20,9	8,7	0	Diabetes mell.
	29,8	2,8	9,5	249	26,8	10,7	600 Homb.Elisabeth.	
	30,1	3,26	10,8	261	27,2	10,4	800 „ „	
Derselbe	17,53	1,0	5,7	115	1,5	1,3	0	Gesund
	17,80	1,8	10,0	115	2,5	2,1	16g Karlsb.Sprudel-salz in 200Wasser	
	17,90	1,1	6,2	115	1,7	1,4	0	
Fr. Kraus (44)	—	—	—	208	9,24	4,6	0	Chronischer Darmkatarrh; Cystitis; — in d.3.Per. Fieber
	—	—	—	214	9,10	4,2	400—600 Mühlbr.	
	—	—	—	214	17,31	8,1	700 Mühlbrunnen	
	—	—	—	215	8,26	3,8	0	
Derselbe	—	—	—	194	11,6	6,0	0	Gicht
	—	—	—	194	6,3	3,2	500—600 Mühlbr.	
Derselbe	—	—	—	227	5,3	2,3	0	Ulcus ventric. Obstipation
	—	—	—	236	7,4	3,1	300-700 Mühlbrunn.	
	—	—	—	249	3,15	1,7	0	
Ludwig (44)	32,3	1,31	4,07	—	—	—	0	Gesund
	32,1	1,26	3,93	—	—	—	1500 Mühlbrunnen	
	15,65	1,18	7,56	—	—	—	0	
	18,16	3,33	18,29	—	—	—	1500 Mühlbrunnen	
Leva (44)	18,7	2,8	11,1	—	—	—	0	Gesund
	18,7	2,23	11,9	—	—	—	400 Tarasp. Lucius	
	18,7	1,86	10,0	—	—	—	0	
	18,7	2,27	12,1	—	—	—	800—100 Tar. Luc.	
	18,7	1,94	10,3	—	—	—	0	
Ewald (44)	11,1	0,83	7,47	—	—	—	Levicowasser 2 Eßlöffel	Anämie

Beobachter	Stickstoff Tages-Aufnahme	Stickstoff Tages-Ausscheidung	Stickstoff Verlust in %	Fett Tages-Aufnahme	Fett Tages-Ausscheidung	Fett Verlust in %	Bemerkungen Mineralwasser	Diagnose
E. Schreiber (46)	17,95	1,21	6,7	106,8	4,03	3,8	0	Gesund;
	19,84	1,43	7,2	101,9	7,33	7,1	Levico-Starkwasser 6 Eßlöffel täglich	(Durchfälle)
Henius (44)	11,5	1,02	8,8	—	—	—	0 Chlor	Chlorose
	11,7	1,13	9,7	—	—	—	300-800 Val Sinestra	
Jacoby (44)	11,79	1,04	7,0	115	4,83	4,2	0	Fettleibigkeit
	17,30	2,05	11,8	138	8,75	6,3	125 ccm Apenta	
	17,64	1,00	5,7	141	3,42	2,4	0	
Allard (44)	22,1	1,9	8,6	146	11,2	7,6	0	Diabetes mell.
	23,7	1,9	8,0	208	13,5	6,5	300 ccm Mergenth.	
	24,0	2,1	8,7	209	11,6	5,5	0 [Bitterw.	
Derselbe	13,3	1,66	12,5	223	13,2	6,0	0	Diabetes mell.
	14,5	1,16	8,0	121	12,6	10,0	300—450 Mergenth.	
	15,9	2,08	13,1	125	20,7	16,6	0 [Bitterw.	
Derselbe	17,7	1,68	9,5	254	10,8	4,3	0	Diabetes mell.
	16,4	1,34	8,2	243	14,4	5,9	600—100 Mergenth.	
	16,1	2,87	17,9	249	15,4	6,2	0 [Bitterw.	
Derselbe	13,5	1,48	10,9	83	5,13	6,2	0	Fettleibigkeit
	13,6	1,07	7,9	75	4,32	5,6	200 ccm Mergenth.	
	12,2	1,27	10,0	45	5,38	11,9	0 [Bitterw.	
	12,0	0,78	6,5	44	3,60	8,2	200—300 Mergenth.	
	12,1	1,41	11,6	45	4,75	15,5	0 [Bitterw.	
Jacoangeli u. Bonanni (47)	18,2	2,61	14,36	97	5,12	5,28	0	Gesund
	18,2	2,45	13,48	97	2,19	2,26	1 Liter Aqua Santa di Roma (alkal.)	
	18,2	2,30	12,66	—	—	—	0	
	18,2	2,09	11,51	—	—	—	1 Liter Aqua Santa	

Wir glaubten, eine ausführliche Tabelle hier um so eher einschalten zu sollen, als sich ein großer Teil der Untersuchungen auf Krankheitsheitszustände bezieht, in denen man von Trinkkuren Gebrauch macht. Die Tabelle zeigt, daß zwar einzelne Male die Ausstoßung von Stickstoffsubstanzen und Fett (Aetherextrakt, „Rohfett"!) unter dem Gebrauch der Mineralwässer etwas anstieg. Von maßgebendem Einfluß sind die Unterschiede aber nicht, so lange man sich in den bei Trinkkuren üblichen Breiten der Zufuhr hält.

Die Natur der bei den künstlich erzeugten Durchfällen abgehenden Stickstoffsubstanzen ist noch nicht untersucht worden. Einige vorläufige Analysen auf v. Noorden's Laboratorium zeigten, daß das Verhältnis

zwischen Gesamt-Stickstoff und Ammoniak normal bleibt; ferner wurde bei einigen Gichtkranken geprüft, ob die im Kot erscheinenden Purinkörper durch salinische und sulfatische abführende Wässer vermehrt würden und damit eine Entlastung des Organismus von Purinsubstanzen erzielt werden könne. Dies war nicht der Fall.

B. Bakterielle Zersetzungen.

Zur Beurteilung, ob die Mineralwässer auf den Ablauf der bakteriellen Zersetzungen im Darm einen Einfluß ausüben, müssen wir uns an die Aetherschwefelsäuren des Harns halten, so unvollkommen auch dieser Maßstab ist. Es liegt nur wenig Material vor.

Bei R. Hagentorn (48) blieb doppelkohlensaures Natron ohne Einfluß auf die Menge der Aetherschwefelsäuren, während zitronensaures Natron sie etwas vermehrte.

Periode	Aether-SH_2O_4 im Mittel	Konstante Diät plus:
1.	0,2603	0
2.	0,2791	1080 ccm Sodawasser mit 3,24 g Natr. carb.
3.	0,2701	dasselbe + je 5,0 g Natr. carb.
4.	0,3149	1080 ccm Sodawasser (mit 3,24 g Natr. carb.) und 13,0 g Natr. citr.
5.	0,3548	dasselbe und weitere 13 g Natr. citr.
6.	0,2630	0

Dies wurde in umfassenderen Versuchen von G. Jawein (49) nachgeprüft, aber nicht bestätigt; erst die Aufnahme von 40 g zitronensaurem Natron brachte eine deutliche Vermehrung.

Versuch	Normalperiode		Alkaliperiode		In der Alkaliperiode wurden gegeben
	Gesamte Schwefelsäure pro die g	Aether-Schwefelsäure g	Gesamte Schwefelsäure pro die g	Aether-Schwefelsäure g	
X.	4,12	0,26	3,84	0,28	20 g $NaCO_3$ pro die
IX.	4,26	0,24	3,91	0,26	20 g „ „ „
VIII.	2,91	0,25	2,83	0,18	20 g zitronens. Natr.
IX.	2,22	0,18	2,25	0,22	20 g „ „
X.	4,12	0,26	3,71	0,35	40 g zitronens. Natr.
XI.	4,26	0,24	3,59	0,31	40 g „ „

Bei drei Patienten mit schwerem Diabetes (v. Noorden) hatte die Beigabe von täglich 15 g Natr. bicarb. gar keinen Einfluß auf die Summe der Aetherschwefelsäure und auf die Intensität der Indikanreaktion. Alle 3 Patienten erhielten eine konstante, ganz strenge Diät (ohne Kohlenhydrate); sie nahmen 5 g Natr. bicarb. morgens nüchtern, 5 g abends vor dem Schlafengehen; 5 g wurden in einer Flasche Selterswasser gelöst und während des Tages, zu beliebigen Zeiten, getrunken.

	Zucker	Aether-Schwefelsäure	Natr. bicarb.	Mittel aus je 3 Tagen
1.	42,0 g	0,212	0	3
	39,7 g	0,222	15 g	5
2.	12,1 g	0,198	0	3
	13,9 g	0,182	15 g	6
3.	20,8 g	0,246	0	3
	16,9 g	0,260	15 g	4

Etwas besser war das Resultat, das R. v. Pfungen (50) mit je 4 g Natr. bicarb. erhielt, also mit Gaben, die den in Mineralwässern aufgenommenen nahe stehen; das Alkali wurde zugleich mit der Hauptmahlzeit eingeführt. Das Verhältnis der gebundenen zur präformierten Schwefelsäure überstieg nicht mehr 1 : 8, während vorher öfters Quotienten = 1 : 7 und 1 : 6 vorgekommen waren. Ueber die wichtigeren absoluten Werte gibt die Arbeit keinen Aufschluß. Als v. Pfungen in dem gleichen Falle (hartnäckige Obstipation) durch ein stark abführendes, Bittersalzführendes Wasser (Victoria-Bitterwasser) diarrhoische Stühle bewirkte, sank der Quotient auf 1 : 11 bis 1 : 30. Hier war der Einfluß, auch ohne die Beigabe absoluter Zahlen, deutlich. Das gleiche, leicht verständliche Resultat erhielten A. Gilbert und S. A. Dominici (51) bei Anwendung abführender Salze und Wässer.

Auch vom kohlensauren Kalk lauteten die ersten Angaben dahin, daß er die Aetherschwefelsäuren bedeutend in die Höhe treibe [25—30 g $CaCO_3$, A. Kast (52)]. In einem Versuche v. Noorden's, wo die Nahrungsaufnahme während der ganzen Dauer genau die gleiche blieb, erhöhten 25 g $CaCO_3$ (pro die) zwar die Aetherschwefelsäuren von durchschnittlich 0,133 g auf 0,205 g, aber diese blieben doch — im Gegensatz zu den Beobachtungen Kast's — im Bereich des Normalen und der physiologischen Schwankungen (53). Etwa der gleichen Steigerung begegnete später J. Strauß (54), als er in umfassender Weise den Einfluß des kohlensauren Kalkes auf den Stoffwechsel untersuchte (unter v. Noorden's Leitung).

Versuchsperson	ohne Kalk	mit 20—25 g Kalk
G.	0,285 g	0,325 g
B.	0,230 g	0,286 g

Doch so große Mengen Natron oder Kalk fallen für die Mineralwasserkuren außer Betracht. Bei R. Wendriner (55) findet sich die kurze Angabe, daß eine früher starke Indikanreaktion unter dem täglichen Gebrauch von je 700 ccm Neuenahrer Wassers sich verminderte. Der schwach alkalische Kochsalzsäuerling Acqua santa di Roma hatte gar keinen Einfluß auf die Mengen der Aetherschwefelsäure [Jacoangeli und Bonanni (47)]; das Bitterwasser von Batalin (8,83 ‰ $MgSO_4$, 7,79 ‰ Na_2SO_4) erhöhte dieselben [P. Rosin (56)]. Beim Gebrauch des Marienbader Kreuzbrunnens (4,9 ‰ Na_2SO_4) fand M. Porges (57) folgende Tageswerte für Aether-SO_3:

	Vorperiode	Brunnenperiode	Nachperiode	In der Brunnenperiode täglich
I.	0,1467 g	0,1533	0,1545	500 ccm Kreuzbrunnen
II.	0,1238 g	0,1260	0,1285	600 " "
III.	0,1401 g	0,1447	0,1317	600 " "
IV.	0,1039 g	0,1259	0,1228	600 " "

Bei einer von vornherein normalen Ausscheidung wurde die Aether-SO_3 also durch das Mineralwasser nicht beeinflußt. Aus der Verteilung der Gesamt-SO_3 auf Harn und Kot ergab sich die bemerkenswerte Tatsache, daß Resorption und abführende Wirkung der Sulfate im antagonistischen Verhältnis zu einander stehen.

Bei einem Nierenkranken v. Noorden's (Uebergangsform von sog. chronisch parenchymatöser Nephritis zur Schrumpfniere) brachten, unter vollkommen gleicher Diät, 600 g Homburger Elisabethbrunnen (11,6 g Chloralkalien im Liter) eine stärkere N-Ausschwemmung, aber gleichzeitig eine beträchtliche Abnahme der Aether-SO_3, deren Wert (0,23 g) in Anbetracht der geringen Fleisch- und sehr starken Milchzufuhr abnorm hoch war. Mit der Aether-SO_3 verminderte sich die Stärke der Indikanreaktion:

ohne Mineralwasser 13,2 g N; 0,23 g Aether-SO_3 (Mittel aus 10 Tagen),
mit Mineralwasser 16,0 g N; 0,16 g Aether-SO_3 (Mittel aus 8 Tagen).

Bei einigen Magenkranken, die A. Fischmann (28) auf v. Noorden's Klinik untersuchte, ergab sich bei stets gleicher Diät:

Diagnose	Mittelwerte der Aether-Schwefelsäure vorher	während d. Trinkkur	nachher	Während der Trinkkur
Hyperazidität u. Obstipation	0,373 g	0,150 g	0,076 g	500 ccm Karlsbad. Mühlbr.
Anazidität bei Anämie	0,214 g	0,144 g	0,132 g	500 " " "
Obstipation normaler Magen	0,217 g	0,200 g	0,147 g	500 " " "

In Ermangelung brauchbarer Zahlen über den Einfluß von Eisenwässern schalte ich hier noch eine Tabelle über die Wirkung von Eisensalzen ein [C. Th. Mörner (58)]; die Zahlen geben die Mittelwerte aus den einzelnen Perioden an.

	Präformierte Schwefelsäure	Aether-Schwefelsäure	Verhältnis
Ohne Medikament	3,723 g	0,348 g	1 : 10,7
1 g Eisenchlorür	3,423 g	0,341 g	1 : 10,0
3 g Eisenchlorür	3,498 g	0,322 g	1 : 10,8
ohne Medikament	3,925 g	0,351 g	1 : 11,1
3 g Ferrolaktat	3,455 g	0,328 g	1 : 10,5

Die Aetherschwefelsäuren wurden also etwas vermindert; zu weiteren Schlüssen berechtigt aber der vereinzelt gebliebene Versuch nicht[1]).

1) Nach Abschluß des Manuskripts fanden wir noch eine kurze Notiz, nach der Conti und Vitalli bei Chlorotischen gleichfalls keine deutliche Beeinflussung der aromatischen Fäulnisprodukte durch Eisenpräparate feststellen konnten (59).

Es erscheint wünschenswert, das spärliche Material durch Heranziehung der verschiedensten, bei Darmkrankheiten bewährten Mineralwässer zu vervollständigen. Natürlich müßten aber nur solche Fälle ausgewählt werden, wo Aetherschwefelsäuren, Phenol, Indikan oder andere Merkmale der bakteriellen, intestinalen Eiweißfäulnis abnorm hohe Werte erreichen. Bei normalen Verhältnissen die Untersuchungen fortzusetzen, verspricht keine weitere Ausbeute. Schon das wenige, was bekannt ist, zeigt dies deutlich.

Literatur.

1. Winter, De la concentration moléc. des liquides de l'organisme. Arch. de Phys. **1896**. 114. — Derselbe, De l'équilibre moléc. des humeurs. Ibid. 296. — Koeppe, Ueber den osmotischen Druck des Blutplasmas und die Bildung von Salzsäure im Magen. Pflügers Arch. **62**. 567. 1896.
2. Strauß, Zur Funktion des Magens. XVIII. Kongr. inn. Med. **1900**. 556.
3. Pfeiffer u. Sommer, Ueber die Resorption wässeriger Salzlösungen aus dem menschlichen Magen. Experim. Arch. **43**. 93. 1899.

3a. Strauß, Ueber den osmotischen Druck menschlicher Mageninhalte. Zt. klin. M. **57**. 19.

3b. Sasaki, Untersuchungen über den osmotischen Druck des reinen Magensaftes. B. klin. W. **1905**. 1386.

4. Strauß u. Roth, Mechanismus der Resorption und Sekretion im menschlichen Magen. Zt. klin. M. **37**. 144. 1899.
5. v. Mering, Ueber die Funktion des Magens. XII. Kongr. inn. M. **1893**. 471. — Moritz, ibid. 483.
6. Bönniger, Ueber die Resorption im Magen und die sog. Verdünnungssekretion. Experim. Arch. **50**. 76. 1903.
7. Strauß, Ueber die Beziehungen der Gefrierpunktserniedrigung von Mineralwässern zur Motilität und Sekretion des Magens. Ther. Mon. **1899**. 582.
8. Kostkewicz, Die Gefrierpunktserniedrigung der verschiedenen Mineralwässer. Ther. Mon. **1899**. 577.
9. v. Noorden, Ueber den Einfluß schwacher Kochsalzquellen auf den Stoffwechsel. S. 6. Frankfurt a. M. 1896.
10. Pfeiffer, Ueber die Resorption wässeriger Lösungen. Exper. Arch. **48**. 439. 1902.
11. Justesen, Ueber den Einfluß verschiedenartiger Nahrung auf die ClH-Sekretion und den osmotischen Druck im normalen menschlichen Magen. Zt. klin. M. **42**. 451. 1901.
12. v. Rzentkowski, Untersuchungen über das Schicksal von Salzlösungen im menschlichen Magen. Experim. Arch. **51**. 289. 1904. — Sommerfeld und Roeder, Ueber das physikalische Verhalten von Lösungen im menschlichen Magen. B. klin. W. **1904**. 1301.

12a. Otto, Ueber das Verhalten von Salzlösungen im Magen. Experim. Arch. **52**. 370. 1905. — Justesen, Ueber den Einfluß verschiedenartiger Nahrung auf die ClH-Sekretion und den osmotischen Druck im normalen menschlichen Magen. Zt. klin. M. **42**. 451, 1901. — Pfeiffer, Ueber das Verhalten von Salzlösungen im Magen. Experim. Arch. **53**. 261. 1905. — Strauß, l. c. (Anm. 3a.).

13. Kress, Beziehungen der Speichelsekretion zur Verdünnung des Mageninhaltes. Experim. Arch. **54**. 122. 1905.

13a. Bickel, Experimentelle Untersuchungen über den Magensaft. B. klin. W. **1905**. 60.

14. Quincke, Ueber die Wirkung kohlensäurehaltiger Getränke. Experim. Arch. 7. 101. 1877. — Jaworski, Experimentelle Ergebnisse über das Verhalten der Kohlensäure etc. im menschlichen Magen. Zt. Biol. **20**. 234. 1884. — A. L. Gillepsie, Carbonic acid in diseases of the alimentary tract. Edinb. Hosp. Rep. **4**. 1896. — Prager u. Hensel, Bericht von Pentzold, Beitr. zur Lehre von der menschlichen Magenverdauung. D. Arch. klin. Med. **53**. 567. 1894. — Krieger, Aufenthaltsdauer von Flüssigkeiten im Magen. Dissert. Erlangen 1897. — Pentzoldt, Wirkung der CO_2 auf die Magenverdauung. D. Arch. klin. Med. **73**. 200. 1902.

15. Liebreich, The therapeutic value of alkaline waters of the Vichy type. Brit. med. Journ. **1902**. 11. Oct.

16. Becker, Contribution à la physiol. et à la pharmac. de la glande pancréatique. Arch. scienc. biol. **2**. 433. 1893.

17. Lerèche, Rev. de Suisse rom. **1884**. — Reichmann, Experimentelle Untersuchungen über den lokalen Einfluß des NaCl auf die Magensaftsekretion. Exper. Arch. **24**. 78. 1887. — L. Wolff, Beitr. zur Kenntnis der Einwirkung verschiedener Genuß- und Arzneimittel auf den menschlichen Magensaft. Zt. klin. M. **16**. 222. 1889. — Schüle, Sekretion und Motilität des normalen Magens. Zt. klin. M. **28**. 461. 1895. — M. Bönniger, Ueber den Einfluß des Kochsalzes auf die Magenverdauung. M. med. W. **1904**. 53.

18. Bergell u. Bickel, Physiologische Bedeutung der Radioaktivität der Mineralwässer. XXII. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1905. S. 157.

19. v. Leube, in v. Ziemssen's Handb. d. spez. Path. u. Ther. **7**. — Jaworski, Untersuchungen über die Wirkung des Karlsbader Thermalwassers auf die Magenfunktion. D. Arch. klin. Med. **37**. 1 u. 325. 1885.

20. Geigel u. Abend, Die Salzsäuresekretion bei Dyspepsia nervosa. Virchows Arch. **130**. 1. 1892. — Linossier et Lemoine, De l'action des alcalins sur la digestion gastrique. Arch. gén. **1893**. I. 655. C. rend. ac. méd. 28. Mars 1893. — Du Mesnil, Ueber den Einfluß von Säuren und Alkalien auf die Azidität des Magensaftes Gesunder. D. med. W. **1892**. 1112.

20a. Ewald, Referat in Virchow-Hirsch J. B. **1892**. II. 163.

21. Reichmann, Ueber den direkten Einfluß des doppelkohlensauren Natrons auf die Magensaftsekretion. Ther. Mon. **1895**. 127.

22. Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. S. 191. Wiesbaden 1898.

23. Schüle, Sekretion und Motilität des gesunden Magens. Zt. klin. M. **29**. **49**. 1896.

24. Meinel, Einfluß von Trinkkuren mit Kochsalzwässern auf die sekretorische und motorische Tätigkeit des Magens. Zt. diät. Ther. **8**. 323. 1905.

25. Bickel, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Kochsalzthermen auf die Magensaftsekretion. XXII. Kongr. inn. Med. **1905**. 276. — Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Mineralwässer auf die sekretorische Magenfunktion. B. klin. W. **1906**. Nr. 2.

26. C. Dapper, Ueber den Einfluß der Kochsalzquellen auf den Stoffwechsel des Menschen. Zt. klin. M. **30**. 371. 1896. Dasselbe (in neuer Bearbeitung) als 5. Heft der v. Noorden'schen Sammlung klin. Abhandl. Berlin 1904. — Derselbe, Ueber die Indikationen der schwachen Kochsalzquellen. XVII. Kongr. inn. Med. **1899**. 355.

27. Ewald, Verdauungskrankheiten und Balneologie. B. klin. W. **1905**. Nr. 15.

28. Fischmann, Der Einfluß der Mineralwasser-Trinkkuren auf die sekretorische Kraft des Magens. Wien. med. W. **1907**.

29. Sandberg und Ewald, Ueber die Wirkung des Karlsbader Wassers auf die Magenfunktionen. Ctb. med. Wiss. **1888**. Nr. 16 u. 18. — Spitzer, Zur Wirkung des Karlsbader Thermalwassers auf die Magenfunktionen. Ther. Monatsh. **1894**. 148.

30. Bickel, Lit. Nr. 25 (1906).
31. Strauß, Zur Frage der Uebererernährung bei der Diät in den Kurorten. Deutsche Medizinal-Ztg. **1899**. Nr. 37/38.
32. v. Noorden, Bemerkungen über Hyperazidität des Magensaftes und ihre Behandlung. Zt. klin. M. **53**. 1. 1904.
33. Simon, Ueber die Wirkung des Glaubersalzes auf die Magenfunktion. Zt. klin. Med. **35**. 377. 1898.
34. Gintl, Bemerkungen über die Wirkung von Glaubersalzlösungen auf die Salzsäurereaktion. XVII. Kongr. inn. Med. **1899**. 344.
35. Latkowski, Einfluß des Marienbader Wassers auf die motorische und sekretorische Tätigkeit des Magens. Wien. klin. W. **1899**. 706.
36. Piatkowski, Ueber die therapeutische Wirkung des Kalkes und insbesondere des Krynicaer Wassers auf den Verlauf der chronischen Magenkrankheiten. Wien. klin. W. **1898**. 10.
37. Robin, Du traitement hydro-mineral des maladies de l'estomac. (Leçons sur les maladies de l'estomac.) Paris 1903. Zit. nach Ewald.
38. Buzdygan, Ueber den Einfluß des Eisens auf die Magensaftausscheidung. Wien. klin. W. **1897**. 713.
39. Dennig, Die Bedeutung der Wasserzufuhr für den Stoffwechsel. Zt. diät. Ther. **1**. 281. 1898. u. **2**. 292. 1899.
40. Ruziczka, Ueber die Ausnutzung der Nährstoffe bei verschiedenen Quantitäten des mit dem Mahle eingeführten Wassers. Arch. Hyg. **45**. 409. 1902.
41. Andrejew, Einfluß des Kaukasischen Bitterwassers der Batalin'schen Quelle auf die Fettresorption bei Gesunden. Dissertation. Petersburg 1897. (Russisch.) — Polissadow, Einfluß des Kaukasischen Bitterwassers der Batalin'schen Quelle auf den Stickstoffwechsel. Dissert. Petersburg 1897. (Russisch.) — Anatoliew, Der Einfluß der Essentuky-Quelle Nr. 4 auf die Fettresorption. Dissert. Petersburg 1897. (Russisch.) [Das Wasser ist in Bezug auf ClNa dem Emser ähnlich, mit höchst geringem Alkaligehalt.] — Chudsinsky, Der Einfluß der Essentuky-Quelle Nr. 4. auf den Stickstoffwechsel. Dissert. Petersburg 1897. (Russisch.) — Subow, Einfluß der Essentuky-Quelle Nr. 4 auf die Fettresorption bei Gesunden. Dissert. Petersburg 1897. (Russisch.) — Ratner, Einfluß der Essentuky-Quelle Nr. 17 auf den Stickstoffwechsel. Dissert. Petersburg 1897. (Russisch.)
42. Coggi, Action du chlorure de sodium sur l'absorption des Graisses. Arch. it. biol. **28**. 315. 1897.
43. Vahlen, Ueber den Einfluß des Friedrichshaller Bitterwassers auf die Fettresorption. Ther. Monatsh. **12**. 130. 1898.
44. London, Brandenburg, Ludwig, Katz, Leva, Ewald, Henius, Allard, vergl. Lit.-Verzeichnis über „Eiweißumsatz" (S. 514) Nr. 3, 5, 6, 9, 11, 12, 13, 14. — Kraus, Resorption des Nahrungsfettes unter Einfluß des Karlsbader Mühlbrunnens. B. klin. W. **1897**. Nr. 21.
45. C. Dapper, Stoffwechsel bei Entfettungskuren. Zt. klin. Med. **23**. 113. 1893. — Derselbe, Ueber den Einfluß der Kochsalzquellen auf den Stoffwechsel des Menschen. Zt. klin. M. **30**. 371. 1896. Dasselbe in 2. Aufl. in v. Noorden's Samml. klin. Abhandl. H. 5. Berlin 1904.
45a. v. Noorden, mitgeteilt von Dapper, Lit.Nr.45 (1896 u. 1904). — v. Noorden u. C. Dapper, Concerning the effects of Saline Waters on Metabolism. New York 1904.
46. Schreiber, Einfluß des Levikowassers auf den Stoffwechsel. M. med. W. **1902**. 1490.

47. Jacoangeli e Bonanni, L'azione sul ricambio materiale delle acque acidole alcaline (Aqua santa di Roma). R. Accad. de Roma. **1896/97**. Nr. 6/7 (zit. nach Maly Tch. **1897**. 655).
48. Hagentorn, Ueber den Einfluß des kohlensauren und zitronensauren Natriums auf die Ausscheidung der Säuren im Harn (in E. Stadelmann's Einfluß der Alkalien. Stuttgart 1890. S. 91.)
49. Jawein, Zur Frage über den Einfluß des CO_3NaH resp. zitronensauren Natriums auf den Stickstoffumsatz etc. Zt. klin. M. **22**. 43. 1893.
50. v. Pfungen, Zur Lehre von der Darmfäulnis der Eiweißkörper. Zt. klin. M. **19**. 118. 1892.
51. Gilbert et Dominici, L'antisepsie intestinale par la purgation. C. rend. soc. biol. 21. Déc. **1895**.
52. Kast, Ueber die quantitative Bemessung der aseptischen Leistung des Magensaftes. Festschr. des Eppendorfer Krankenhauses. Hamburg 1889. S. 1.
53. v. Noorden, Ueber die Ausnutzung der Nahrung bei Magenkranken. Zt. klin. Med. **17**. 525. 1890.
54. Strauß, Ueber die Einwirkung des kohlensauren Kalkes auf den menschlichen Stoffwechsel. Zt. klin. M. **31**. 493. 1897.
55. Wendriner, Ueber den Einfluß des Neuenahrer Sprudels auf den Stoffwechsel. Zt. diät. Ther. **6**. 228. 1903.
56. Rosin, Der Einfluß des kaukasischen Bitterwassers der Batelin'schen Quelle auf die Menge der Aetherschwefelsäure im Harn. Dissert. Petersburg 1897. (Russisch; Ref. in Maly Tch. **1897**. 575.)
57. Porges, Ueber die Sulfatausscheidung beim Gebrauch alkalisch-salinischer Quellen. D. med. W. **1905**. 542.
58. Mörner, Zur Frage über die Wirkungsart der Eisenmittel. Zt. phys. Ch. **18**. 13. 1894.
59. Conti e Vitalli, Sui processi di putrefazioni intestinale nella clorosi. Ann. di Chim. e Farm. **9**. 321. 1894. (Ref. Maly Tch. **1894**. 358.)
60. M. Rheinboldt, Zur bakteriziden Wirkung radioaktiven Mineralwassers. B. klin. W. **1906**. Nr. 20. — Fr. Heinsheimer, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Alkalien und Bittersalzen auf die Magensaftsekretion. Mediz. Klinik. **1906**. Nr. 24. — Das Experiment in der Balneologie. B. klin. W. **1906**. Nr. 21.

V. Der Einfluss der Mineralwässer auf das Blut.

A. Die Blutkonzentration.

1. Wasserzufuhr und Wasserbeschränkung.

Der Einfluß des Wassertrinkens auf die Blutkonzentration wurde schon in frühen Zeiten der biochemischen Forschung eifrig studiert. Das Resultat der Versuche ist klar und eindeutig. Der einmalige Genuß reichlicher Wassermengen kann beim gesunden Menschen die Blutdichte auf kurze Zeit ($^1/_2$ bis 2 Stunden) um ein Geringes vermindern; der Trockengehalt sinkt um $^1/_2$ bis höchstens 1 $^0/_0$; doch nach Ablauf dieser kurzen Zeit ist die normale Konzentration wieder erreicht [H. Nasse, O. Leichtenstern, R. Schmaltz, J. Schwendler, E. Tietze, J. Oertel, Ll. Jones u. A. (1)]. Eine ausführliche Besprechung der großen Literatur findet sich bei Glax (2).

Leichtenstern ließ einen gesunden Mann an drei auf einander folgenden Tagen insgesamt $21^1/_2$ Liter destillierten Wassers trinken, ohne

daß im Hämoglobingehalt des Blutes, der täglich 2—3mal untersucht wurde, eine deutliche Aenderung bemerkbar geworden wäre. Anders liegen die Dinge, wenn die Wasserausscheidung durch Herzschwäche oder Nierenkrankheiten gelitten hat. Leichtenstern erwähnt eine Patientin, bei der unter gewöhnlicher Wasserzufuhr der Extinktionskoeffizient im Mittel 1,106 betrug. Unter dem fünftägigen Genuß von 3000—5000 ccm destillierten Wassers stieg zwar die Diurese, aber sie blieb doch weit hinter der Zufuhr zurück, und der Extinktionskoeffizient sank im Mittel auf 0,974, also um 12 %. Wir stellten im Verfolg unserer Untersuchungen über den Einfluß der Getränkaufnahme auf die Nierentätigkeit ähnliche Beobachtungen an:

	Bei 1500 ccm Flüssigkeitszufuhr		Bei 3500 ccm Flüssigkeitszufuhr	
	Diurese im Mittel	Spez. Gew. des Blutes	Diurese im Mittel	Spez. Gew. des Blutes
1. Chron. Nephritis mit Oedemen	450	1047	950	1043
2. Fall	700	1050	1400	1045
3. Fall	750	1050	1250	1042
2. Chron. Nephritis ohne Oedem	1200	1055	2700	1055
2. Fall	1150	1054	2400	1052
3. Fall	1300	1054	2200	1050

Hier nur diese ausgewählten Beispiele. Die Literatur über die Zusammensetzung des Blutes bei Nephritis und Herzfehlern ist reich an solchen Feststellungen; z. B. fiel in einem Falle von Nephritis chronica parenchymatosa infolge überschüssiger, d. h. von den Nieren nicht durch entsprechende Ausscheidung beantworteter Wasserzufuhr der Gefrierpunkt binnen 3 Tagen von — 0,66° auf — 0,62°, in einem anderen Falle binnen 4 Tagen von — 0,60° auf — 0,57° C. [G. Kövesi und W. Roth-Schulz (3)].

Eine bleibende Verwässerung des Blutes bei hydrämischen Nierenkranken entwickelt sich aber gewöhnlich erst nach längerem (mehrtägigem) Gebrauch — oder besser gesagt Mißbrauch — großer Flüssigkeitsmengen. Bei einmaliger Zufuhr einer solchen kann auch beim Nierenkranken die molekulare Konzentration des Blutes unangetastet bleiben. So erwähnt A. Steyrer (4) einen Fall von parenchymatöser Nephritis, wo nach dem einmaligen Genuß von mehreren Litern Wasser der Gefrierpunkt des Blutes unverändert blieb.

Daß umgekehrt Wasserbeschränkung sowohl bei Gesunden wie bei Kranken einen viel stärkeren Einfluß auf die Blutdichte ausübt, soll hier nur kurz erwähnt werden (O. Leichtenstern, Dennig, H. Salomon (5); z. B. stieg das spez. Gewicht des Blutes bei einer anämischen Patientin Salomon's während der Durstkur (im Mittel ca. 800 ccm Getränk am Tage) von 1046 auf 1056 und das spez. Gewicht des Serums von 1027 auf 1033,5.

2. Salzlösungen und Mineralwässer.

Im gleichen Sinne wirken, freilich nur vorübergehend, starke Salzlösungen (Kochsalz, Glaubersalz, Bittersalz), wie wir sie als Abführmittel benutzen (z. B. Friedrichshaller und Kissinger Bitterwasser, Hunyadi Janos-Wasser, Apentawasser etc. [M. Hay, E. Grawitz, Viola (6)]. Ueber die Art, wie diese Abführmittel auf die Diffusion und Sekretion im Darm wirken, vergl. Kap. „Pharmakologie".

Die Verdichtung des Blutes erfolgt bei den einzelnen Individuen nicht immer gleich schnell. Bei einer Patientin wies E. Grawitz schon 15 Minuten nach der Aufnahme von 15 g Natr. sulfur. (in wenig Wasser gelöst) eine Erhöhung des spezifischen Gewichts von 1060 auf 1062,5 nach. Bei einer anderen, an chronischer Obstipation leidenden Person, die 15 g Magn. sulf. in 50 ccm Wasser erhielt, war nach 25 Minuten das spezifische Gewicht noch unverändert (1050,8 gegen 1050,5 vorher). Erst nach weiteren 20 Minuten betrug es 1053,9 und hielt sich dann noch $1^1/_2$ Stunde oberhalb 1052.

Diese vorübergehende Eindickung des Blutes ist in der Behandlung der gewöhnlichen chronischen Obstipation nur eine Art Nebenwirkung. Als wesentlicher Faktor wird sie dagegen bei Hydrops ins Auge gefaßt. Die durch starke Mineralwässer veranlaßte Katharsis („Ableitung auf den Darm") bei Hydropsien verschiedener Art, insbesondere auch solchen nephritischen Ursprungs, stand bei den alten Aerzten hoch in Ehren; es wurden systematische Kuren darauf gegründet [M. Hay (7)]. Die jüngere Generation der Aerzte macht kaum noch Gebrauch davon, sicher mit Unrecht. Bei vorsichtiger Handhabung ist die Katharsis bei Hydrämie und Hydropsien eine brauchbare Entwässerungsmethode und kann die jetzt viel beliebteren Schwitzprozeduren gelegentlich ablösen. Natürlich muß man daneben auf die Wasserzufuhr ein scharfes Auge haben; bei schrankenloser Wasserzufuhr ist kein Erfolg möglich. Genaue Untersuchungen über die Einwirkung der systematischen Katharsis auf das Blut und genaue Ermittelungen über zweckmäßigste Mengen, Konzentrationen und Arten des purgierenden Wassers, Analysen des herausgeworfenen Materials (Fäzes) liegen noch nicht vor; sie sind von uns begonnen, aber noch nicht abgeschlossen.

Zur Erzielung therapeutischer Resultate bedarf es jedenfalls einer konsequenten und langen Durchführung des Verfahrens. Die einmalige Gabe einer konzentrierten Salzlösung ist ohne Wirkung auf das Blut; in einem Falle von H. Strauß (8) brachten 10 g Kochsalz in 200 g Wasser weder eine Aenderung der Gefrierpunktserniedrigung ($\delta = -0{,}61^0$), noch der elektrischen Leitfähigkeit (106,7 SE), noch des Kochsalzgehaltes (0,585 $^0/_0$). Das Blut, auf eine bestimmte Konzentration eingestellt, wahrt dieselbe mit größter Hartnäckigkeit; nur starken und gewaltsamen Einflüssen gibt es nach.

Abgesehen von Herz- und Nierenwassersucht wurde die Katharsis früher auch vielfach bei Pleura-, Peritoneal- und Gelenkexsudaten an-

gewendet. Auch hier bedarf es zum Erfolge eines sehr energischen Vorgehens, und unangenehme Rückwirkungen auf das Allgemeinbefinden (insbesondere auf die Herzkraft) sind zu fürchten. Dies ist wohl der Grund, daß das Verfahren, ebenso wie die theoretisch im gleichen Sinne wirkende Schroth'sche Durstkur, außer Gebrauch gekommen ist. Vielleicht ließe sich bei hartnäckigen Exsudaten durch eine vorsichtig geleitete Katharsis, in Verbindung mit mäßiger Einschränkung der Flüssigkeit, doch für die allmähliche Eindickung des Blutes und für die Rückkehr der angesammelten Transsudate und Exsudate in das Blut ohne Gefahr Besseres erreichen, als man gewöhnlich annimmt. Vor einiger Zeit hat D. Rothschild (9) diesen Fragen eingehende Betrachtung gewidmet. Er ging in seiner sehr lesenswerten Arbeit aber von der falschen Voraussetzung aus, daß man schon durch die Zufuhr schwach hypertonischer Mineralwässer (z. B. schwache Kochsalzquellen Sodens etc.) die molekulare Konzentration des Blutes erhöhen und damit den Säftestrom in die Richtung von den Exsudaten nach der Blutbahn zwingen könne.

B. Molekulare Konzentration des Blutes.

Der Frage, wie die Blutkonzentration durch Getränkaufnahme beeinflußt werde, wandte sich neues Interesse zu, als sich die physikalische Chemie mit der osmotischen Spannung der Mineralwässer zu beschäftigen anfing, und einzelne allzu begeisterte Vertreter der neuen Richtung hofften schon, in den Mineralwässern verschiedener molekularer Konzentration ein bequemes und mathematisch sicheres Mittel zu haben, um die osmotische Spannung des Blutes und damit die Wasser- und Salzströmung in den Geweben willkürlich und dauerhaft beeinflussen zu können. Diese Hoffnung mußte von vornherein als eitel erscheinen, denn die Bestimmung der molekularen Konzentration bedeutet nur einen neuen Maßstab für Werte, die mit anderen guten Methoden längst gemessen und genau bekannt waren.

Nach einleitenden Tierversuchen H. Dünschmann's (10) prüfte K. Grube (11) den Einfluß des Neuenahrer Sprudelwassers, eines hypoisotonischen Mineralwassers (Gefrierpunktserniedrigung: 0,095° bis 0,115°). Einer 5tägigen Vorperiode mit gewöhnlicher Lebensweise folgte eine zweite Periode mit täglicher Aufnahme von 1 Liter gewöhnlichen Wassers, sodann eine 17tägige Hauptperiode mit gleichen Mengen Neuenahrer Sprudels (40° C.) Die sonstige Lebensweise blieb stets die gleiche. Das Blut wurde mehrmals täglich mit der Köppe'schen Hämatokrit-Methode untersucht. Es ergaben sich folgende Mittelwerte:

	Vor dem Versuch	Periode des einf. Wassers	Periode des Neuenahrer Sprudels
Osmotischer Druck des Blutes . .	0,233	0,213	0,242
Wassergehalt des Blutes	78,3 %	77,88 %	77,76 %

Grube's Schlüsse lauten: Der regelmäßige, einige Zeit lang fortgeführte Genuß einfachen warmen Wassers hat eine Abnahme des osmo-

tischen Druckes, sowie eine Abnahme des Wassergehaltes zur Folge. — Der regelmäßige, längere Zeit fortgeführte Genuß eines warmen Mineralwassers hat eine Zunahme des osmotischen Druckes und eine Abnahme des Wassergehaltes des Blutes zur Folge. Diese Veränderung der Blutbeschaffenheit zeigt sich anfangs nur vorübergehend in den der Wasseraufnahme folgenden Stunden. Bei fortgesetztem Genuß des Mineralwassers wird die Veränderung des Blutes aber zu einer dauernden.

F. Engelmann (12) machte einen ähnlichen Selbstversuch mit 500 ccm des hyperisotonischen Kreuznacher Mineralwassers (Gefrierpunktserniedrigung: — 1,03°). Auch er benutzte den Köppe'schen Hämatokrit.

	Osmotischer Druck im Plasma (Mittelwerte)
Vorperiode (10 Tage) .	— 0,494°
Hauptperiode (19 Tage)	— 0,524°

Also auch hier eine deutliche Erhöhung des osmotischen Druckes im Blute.

Da inzwischen von H. Strauß (13) und J. Großmann (14) Bedenken gegen die Beweiskraft der Versuche und insbesondere auch gegen die Zuverlässigkeit der Hämatokritmethode erhoben waren, erneuerte K. Grube (15) seinen Selbstversuch, unter Anwendung des Beckmann'schen Gefrierapparates.

	Ende des Vorversuchs	Ende der Wasserperiode	7. Tag des Neuenahrer Sprudels	14. Tag des Neuenahrer Sprudels
Δ im Blutserum . . .	— 0,552°	— 0,568°	— 0,587°	— 0,587°
Trockenrückstand in %	20,37	22,34	22,26	22,48
Asche in %	0,713	0,782	1,002	1,006
N im Gesamtblut, % .	3,22	3,51	3,49	3,52
Hämoglobin	102	105,1	108,6	111,2
Erythrozyten	5420000	5510000	5620000	5724000

Grube schließt: Durch den längere Zeit fortgeführten Genuß eines warmen Mineralwassers kommt es zu einer Veränderung der Blutbeschaffenheit, die besteht 1. in einer Abnahme des Wassergehaltes, 2. in einer Zunahme der Asche und damit übereinstimmend 3. in einer Zunahme des osmotischen Druckes.

Ganz anders lauten die Resultate von H. Strauß und J. Großmann. Ersterer untersuchte eine Patientin mit Fistel des Ductus thoracicus. 500 ccm einer 2 %igen, also stark hyperisotonischen Kochsalzlösung hatten gar keinen Einfluß auf den osmotischen Druck des Chylus. Der Gefrierpunkt hielt sich innerhalb der nächsten 4 Stunden auf —0,54° C. J. Großmann wiederholte den Grube'schen Versuch an sich selbst mit dem hypoisotonischen Neuenahrer und dem hyperisotonischen Salzschlirfer Bonifaciusbrunnen (Δ —0,90°). Er trank aber nur je 600 ccm des Mineralwassers und analysierte, was wohl richtiger ist, nicht das Gesamtblut, sondern das Serum:

		Δ	NaCl %	N %	Trockenrückst. %	Aschengeh. %
25. Mai.	Unbeeinflußt	— 0,54°	0,558	1,18	9,35	0,92
15. Juni.	Nach 20täg. Genuß von Neuenahrer Sprudel . .	— 0,54°	0,569	1,26	9,29	0,96
1. Juli.	Seit 15 Tg. unbeeinflußt	— 0,53°	0,560	1,22	9,52	0,88
20. Juli.	Nach 20 Tg. Bonifacius-brunnen	— 0,54°	0,585	1,19	9,74	0,92

Hier hatte also weder das hyperisotonische noch das hypoisotonische Wasser einen merkbaren Einfluß auf die osmotische Blutkonzentration. Die Widersprüche bedürfen noch der Aufklärung; die innere Wahrscheinlichkeit spricht für die Richtigkeit der Großmann'schen Werte. H. Strauß (8) weist mit Recht darauf hin, daß das Blut des gesunden Menschen — von kleinen und vorübergehenden, schon von H. Köppe (16) aufgedeckten physiologischen Schwankungen abgesehen — eine außerordentlich gleichmäßige molekulare Konzentration wahre, und daß so geringfügige Eingriffe, wie der mäßige Genuß eines Mineralwassers, an dieser wichtigen biophysikalischen Konstante kaum nachhaltige Aenderungen herbeiführen können.

Immerhin ist zu erwägen, daß alle diese Untersuchungen bei gesunden Menschen angestellt sind. In Krankheiten könnten die Dinge vielleicht anders liegen. Ich erwähnte schon die therapeutischen Betrachtungen D. Rothschild's (9). Das hauptsächlichste Interesse wird sich natürlich jenen Krankheiten zuwenden, die mit pathologischen Veränderungen der molekularen Konzentration des Blutes einhergehen. Ebenso wie die pathologisch verminderte oder erhöhte Körperwärme leichter zu beeinflussen ist, als die normale, könnte es auch mit pathologischen Veränderungen der Blutkonzentration der Fall sein. Ob man in den Mineralwässern ein für solche Beeinflussungen geeignetes und ausreichendes Mittel in der Hand hat, ist noch von den ersten Anfängen an zu studieren.

C. Blutbildung.

Zur Beförderung der Blutbildung, worunter wir im landläufigen Sinne des Wortes die Vermehrung des prozentigen Gehaltes an Hämoglobin und an Erythrozyten verstehen, sind Mineralwasserkuren schon frühzeitig herangezogen worden; im Vordergrund standen stets die Eisenwässer, aber auch die arsenhaltigen Wässer haben sich bedeutenden Ruf erworben.

1. Allgemeines über Eisenwirkung.

Es ist hier nicht der Platz, in eine Diskussion über die Theorie der Eisenwirkung einzutreten. Wir stehen auf dem von v. Noorden (17) vertretenen und — wie es scheint — jetzt allgemein angenommenen Standpunkt, daß der Nutzen der Eisentherapie bei Anämischen viel weniger auf der Ergänzung eines etwaigen Eisendefizits beruhe, als auf direkter chemischer Anregung der blutbildenden Organe. Hierin begegnet sich die Wirkung des Eisens mit der des Arsens und mit der vieler anderen, als

Heilfaktoren bei Anämie bekannten und geschätzen Methoden (z. B. Hydrotherapie, Sonnenlichtbehandlung, Höhenklima, vorsichtigen Aderlässen etc.). Wir verweisen hierüber teils auf die Monographie v. Noorden's, teils auf den Abschnitt Pharmakologie in diesem Werke.

Es hat nicht an Zweiflern gefehlt, die dem Eisen jede Heilkraft bei Anämien und insbesondere bei der Chlorose absprachen und die positiven Erfolge in anderen begleitenden hygienisch-diätetischen Maßnahmen ausreichend erklärt fanden. Für die sekundären Anämien verschiedensten Ursprunges ist der Zweifel berechtigt; wenigstens finden wir hier durch Heranziehung aller jener Faktoren, die unter dem Sammelnamen „gute Krankenernährung und gute Krankenpflege" vereint werden können, so häufig eine schnelle Wiederherstellung guter Blutbeschaffenheit, daß es gar nicht mehr zu entscheiden ist, ob gleichzeitige Eisentherapie dabei mitgeholfen hat oder nicht. Andererseits ist jedem Arzte die Erfahrung geläufig, daß er bei den durch schlechte Ernährung, ungünstige äußere Verhältnisse, nervöse Depressionen, chronische Krankheiten veranlaßten sekundären Anämien mit Eisen allein so gut wie gar nichts erreicht. Erst die Beseitigung der Ursache schlägt die Anämie aus dem Felde. Auch überall da, wo die Anämie nicht auf mangelhafter Blutbildung, sondern auf krankhafter Blutzerstörung beruht, kann das Eisen nichts nützen; denn es wirkt nur auf die Blutbildung, und diese ist bei den toxischen und infektiösen Anämien (die perniziöse Anämie eingeschlossen) schon ohne das Eisen in stürmischer Tätigkeit. Höchstens bei den oft lang sich hinziehenden metainfektiösen und metatoxischen Anämien käme — vom theoretischen Standpunkte aus — noch Eisen in Betracht. Hier handelt es sich offenbar (z. B. nach septischen und typhösen Fiebern) um eine Erschlaffung oder Ermüdung der blutbildenden Organe, die der lebhaften Inanspruchnahme dieser Organe während der Krankheit als Reaktion folgt. Doch spricht die praktische Erfahrung nicht in ermunterndem Sinne. Erst muß der schwer geschädigte allgemeine Ernährungszustand wieder gehoben sein, bevor die Blutbeschaffenheit zur Norm zurückkehren kann; und wenn er gehoben ist, folgt in der Regel der Wiederaufbau des Blutes von selbst. Möglich, daß hierbei die Anregung durch Eisen den Gang der Dinge beschleunigt, aber Beweise liegen dafür nicht vor.

Anders bei der Chlorose, die sich als endogene Krankheit häufig auch dann entwickelt, wenn alle äußeren Lebensverhältnisse die denkbar günstigsten gewesen sind.

Wir führen die Chlorose auf eine Erschlaffung der blutbildenden Organe zurück, bedingt durch den Ausfall oder die Abschwächung physiologischer chemischer Reize, die ihnen von den weiblichen Sexualorganen aus zugetragen werden [v. Noorden (17)]. Daß bei der Chlorose das Eisen oft eine entscheidende Wendung zum Guten bringt, wird sich das gesunde empirische Urteil des Praktikers niemals wegdisputieren lassen; und hieran ändert auch nichts die unbestrittene Tatsache, daß die Anregung zur Blutbildung bei Chlorose auch durch andere Verfahren erzielt

werden kann. Diese Tatsache zeigt nur, daß nicht der Eisenmangel das Punctum saliens bei der Chlorose und bei den Erfolgen der Eisentherapie sein kann.

Der günstige Einfluß des Eisens auf die chlorotische Hämoglobin- und — was meistens damit gesellt — Blutkörperchenarmut ist in alten und in neuen Veröffentlichungen überzeugend dargetan. Darauf des näheren einzugehen, ist hier nicht die Stelle; es gehört in die Spezialwerke über Chlorose. Hier sei nur auf die sehr sorgfältigen neueren Arbeiten von S. Laache, M. Banhölzer, R. Stockman, E. Biernacki, E. Romberg, O. Schauman und E. v. Willebrand hingewiesen (18).

2. Eisenhaltige Mineralwässer.

Was den Einfluß von Trinkkuren mit Eisenwässern betrifft, so ist die ältere Literatur daran reicher an Mitteilungen als die neue. Wir erwähnen die Arbeiten von L. Scherpf, C. Reinl, M. Stifler, M. Siegfried, Wasowicz, die sich auf verschiedene eisenhaltige Mineralwässer beziehen (19). Als Beispiele mögen einige Fälle eigener Beobachtung dienen, bei denen absichtlich die äußeren Lebensverhältnisse und die Ernährung in keiner Weise geändert wurden. Die einzige Therapie bestand im täglichen Genuß von 600—800 ccm frisch bezogenen Schwalbacher Stahlwassers[1]).

	Vor der Behandlung % Hämoglobin	Nach 2—3 Wochen % Hämoglobin	Nach 5—6 Wochen % Hämoglobin[2])
1.	66	72	81
2.	51	69	73
3.	60	62	75
4.	58	65	80
5.	70	80	95

Alle diese Fälle betrafen junge Mädchen mit unkomplizierter Chlorose, die bis dahin noch niemals mit Eisen behandelt waren. Natürlich stehen den hier verzeichneten günstigen Erfolgen auch manche Mißerfolge zur Seite; doch kam es hier nur darauf an, zu zeigen, was Eisenwässer in geeigneten Fällen wirklich leisten können.

Wir führen hier noch eine Tabelle über die Blutverbesserungen auf, welche während eines Kuraufenthalts in Schwalbach erzielt wurden. Man kann hier allerdings den Einwand erheben, daß neben dem Genuß des

1) Bei Hauskuren mit Eisensäuerlingen kommt viel darauf an, nur frisch abgefülltes Wasser zu verwenden; die kohlensauren Eisenwässer, wenn sie auf Krüge gefüllt werden und einige Zeit in denselben lagern, verändern sich wesentlich. Die Kohlensäure entweicht allmählich, das Ferrosalz oxydiert sich zu Oxyhydrat und fällt, weil unlöslich, aus. Neben der Kohlensäureentweichung trägt die Berührung des Eisenwassers mit der organischen Substanz des Korkes zur Zersetzung des Karbonats und zur Ausfällung des Eisens bei [v. Noorden, C. Binz (20)]. Es wird hoffentlich der Technik bald gelingen, diese Uebelstände zu vermeiden.

2) Die Zahlen beziehen sich auf die Skala des Fleischl'schen oder des Gowersschen Hämoglobinometers.

Eisensäuerlings Stahlbäder, Luft und Sonne, bessere Ernährung etc. mit in Wirksamkeit treten. Die Zahlen verdanken wir unserem Freunde W. Pfeiffer in Schwalbach, v. Noorden's früherem Assistenten.

	Vor Beginn der Behandlung		Nach ca. 5 wöchiger Schwalbacher Trinkkur	
	Hämoglobin in %	Blutkörperchen	Hämoglobin in %	Blutkörperchen
1.	60	4 500 000	80	4 550 000
2.	72	4 500 000	88	—
3.	50	—	75	—
4.	80	4 025 000	98	4 500 000
5.	60	4 000 000	85	—
6.	75	4 100 000	95	—
7.	60	4 500 000	85	—
8.	80	—	92	—
9.	83	—	90	—
10.	40	—	75	—
11.	28	3 600 000	38	—
12.	60	4 100 000	80	5 000 000
13.	65	4 300 000	85	4 500 000
14.	50	4 000 000	60	—
15.	62	4 000 000	82	4 500 000
16.	70	4 500 000	100	—
17.	65	—	100	—

Es kehrt in den medizinischen Schriften häufig die Bemerkung wieder, daß die natürlichen Stahlwässer oft noch eine unzweifelhaft günstige Wirkung auf den Verlauf der Bleichsucht ausüben, wo die arzneilichen Eisenpräparate versagen. Viel häufiger, als es in der Literatur niedergelegt, spricht die ärztliche Erfahrung in diesem Sinne. Für die wissenschaftliche Betrachtung liegen die Dinge aber sehr verwickelt; denn an den Kurorten vereinigen sich viele Momente, die den Erfolg über den zu Hause erzielten hinausführen. Immerhin dürfte die Art der Verabfolgung des in den Eisensäuerlingen enthaltenen Eisens auch von Bedeutung sein (starke Verdünnung, Aufnahme in den nüchternen Magen, schnelle Resorption u. a.). Es ist eine dankbare, wenn auch schwierige Aufgabe, darüber Klarheit zu schaffen.

Die Menge des Eisen, die in den Eisensäuerlingen aufgenommen wird, ist außerordentlich gering. Gewöhnlich beträgt sie 0,025—0,03 g am Tage, während die medikamentöse Eisenbehandlung der Chlorose mit viel größeren Werten rechnet (0,07—0,12 g am Tage).

3. Arsenik und arsenikhaltige Mineralwässer.

Mineralwässer, die Arsen, aber kein Eisen enthalten, kommen selten vor und sind noch seltener im therapeutischen Gebrauch. Nur das Val Sinestra-Wasser kann man mit einigem Rechte als solches gelten lassen.

denn es enthält nur Spuren Eisen (im Liter weniger als 1 cg). Der Tageskonsum beschränkt sich auf etwa 7 mg Eisen, eine minimale Gabe, während zu gleicher Zeit 3—4 mgr Arsen aufgenommen werden, eine immerhin ansehnliche Menge. M. Henius (21) berichtete über drei Fälle von Chlorose, die er damit auf v. Noorden's Krankenabteilung behandelte:

		Erythrozyten	Hämoglobin
1. Fall	25. Okt. 1903	3 500 000	40 %
	13. Nov. 1903	3 900 000	75 „
2. Fall	25. Okt. 1903	3 450 000	50 „
	20. Nov. 1903	4 430 000	70 „
3. Fall	8. Okt. 1003	3 120 000	55 „
	25. Okt. 1903	4 200 000	80 „

Im übrigen muß man sich, um die Arsenwirkung zu studieren, an chemische Präparate halten. Hierüber sei auf v. Noorden's Monographie (17) und auf andere Abschnitte des Buches verwiesen (O. Loewi). Dagegen erfreuen sich die gleichzeitig Arsen und Eisen (meist schwefelsaures) enthaltenden Mineralwässer einer steigenden Beliebtheit. Für den Empiriker steht ihre kräftige Wirkung auf die Blutbildung außer Frage, ohne daß es aber bis jetzt gelungen wäre, scharf abzugrenzen, wann das Eisen allein und wann der Zusatz von Arsen den Vorzug verdient. Nur für die schweren Erkrankungen der blutbildenden Organe, wie perniziöse Anämie, Leukämie gilt es als ausgemacht, daß man mit Eisen nichts, mit Arsen wenigstens manchmal Gutes erreicht. Die Arsen und (schwefelsaures) Eisen enthaltenden Mineralwässer werden im Gegensatz zu den Eisensäuerlingen, mindestens ebenso häufig zu Hause und in Krankenanstalten verwendet, wie zu Trinkkuren an der Quelle. Sie halten sich, auf Flasche gefüllt, viel besser in unverändertem Zustande als die kohlensauren Stahlwässer. Dies dürfte der Grund sein.

Aus der Literatur und aus eigener Beobachtung stellen wir die folgende kleine Tabelle zusammen; mit Ausnahme des Ewald'schen Falles (Hysterie und Anämie) und des Falles von O. Liermberger (Anchylostomum von der Wurmabtreibung) handelte es sich stets um echte Chlorosen:

	Vor der Behandlung		Nach der Behandlung		Dauer der Behandlung in Wochen	Mineral-Wasser
	Hämogl. %	Blutkörperchen	Hämogl. %	Blutkörperchen		
C. A. Ewald und F. Dronke (22)	82	5 120 000	82	8 400 000	9	Levico
C. Reinl (19)	45	3 597 000	102	4 960 000	6	Levico
desgl.	52	3 797 000	92	5 523 000	5	Levico
desgl.	28	2 230 000	95	3 200 000	5	Levico
v. Noorden	45	4 000 000	75	4 700 000	5	Levico
desgl.	55	3 900 000	85	4 800 000	6	Roncegno
desgl.	45	3 500 000	85	4 750 000	5	Roncegno
desgl.	68	4 500 000	95	4 550 000	5	Roncegno

	Vor der Behandlung Hämogl. %	Blutkörperchen	Nach der Behandlung Hämogl. %	Blutkörperchen	Dauer der Behandlung in Wochen	Mineral-Wasser
O. Liermberger (23)	18	1 454 000	61	4 600 000	13	Levico
desgl.	17	1 550 000	91	4 200 000	14	Levico
desgl.	30	2 150 000	82	5 070 000	12	Levico
desgl.	20	1 562 000	66	3 837 000	15	Levico
desgl.	35	3 275 000	90	4 766 000	15	Levico

Wir können die Untersuchungen über den Einfluß von Eisen und Arsen, bezw. der sie enthaltenden Mineralwässer auf die Neubildung von Hämoglobin und Blutkörperchen noch nicht für abgeschlossen halten. Die neuere klinische Forschung, der viele neue Methoden zur Verfügung stehen, hat dieses wichtige Gebiet leider etwas vernachlässigt.

D. Blutalkaleszenz.

Die Alkaliwirkung auf das Blut und die intermediären Stoffwechselprozesse läßt sich von der Einwirkung auf den Harn nicht scharf abgrenzen, so daß manches, was hier besprochen werden könnte, aus Zweckmäßigkeitsgründen dem Kapitel „Harn“ zugewiesen werden darf.

Leider wissen wir über die Wirkung der Alkalien auf das Blut und auf den intermediären Stoffwechsel außerordentlich wenig. Dieses Wenige wird noch bedeutend eingeschränkt, wenn wir uns nur mit den Mengen und der Form des Alkali beschäftigen, wie es in Form von Mineralwässern bei Trinkkuren einverleibt wird. Nur einzelne der gebräuchlichen alkalisch reagierenden Quellen enthalten im Liter mehr Alkali als 5 g $NaHCO_3$ entspricht (Vals Madeleine, Vichy Celestin und Grand Grille Passuger Ulrikusquelle.) Nahe an diesen Wert heran reicht das Biliner Wasser (4,6 g) und das Fachinger Wasser (3,6 g). Dann folgen Karlsbad, Marienbad, Franzensbad, Salzbrunn, Oberbrunnen und Marthaquelle, Ems, La Bourboule, Royat, Neuenahr mit noch erheblich geringerem Alkaligehalt.

Am Blute selbst lassen sich Verschiebungen der Alkaleszenz nicht nachweisen. Schon Buchheim (24) äußerte sich in diesem Sinne.

Aus neuerer Zeit liegen einige speziell auf diesen Punkt gerichtete Arbeiten vor. A. Freudberg (25) fand beim Menschen nach 5—15 g $NaHCO_3$ entweder gar keine oder nur eine höchst geringfügige und sehr schnell wieder verschwindende Zunahme der Alkaleszenz (Methode von Sahli). F. A. Foderà und M. Ragona (26) sahen nur beim Pflanzenfresser, aber nicht beim Fleischfresser nach großen Mengen Alkali (1 g pro kg Körpergewicht) eine kleine Erhöhung der Blutalkaleszenz. M. P. Pergami (27) bestätigte diese Erhöhung beim Kaninchen. Auf den Menschen dürfen die bei Pflanzenfressern gemachten Beobachtungen nicht übertragen werden; daß deren chemische Blutreaktion viel labiler ist als beim Fleischfresser und beim Menschen, wissen wir schon aus den alten Versuchen von Fr. Walter (28). Mit alkalischen Mineralwässern sind noch keine beweisenden Untersuchungen ausgeführt worden.

Vereinzelte Bestimmungen, wie die von A. Burmin (29) dürfen nicht als endgiltige in die Wagschale fallen (Erhöhung der Blutalkaleszenz von 164 mg auf 182 mg NaHO bei längerem Gebrauch einer Flasche Kronenquelle täglich; einmalige Bestimmung). Es ist auch sehr fraglich, ob man einwandsfreie Resultate erhalten kann; denn die Aenderungen der Reaktion sind — wenn überhaupt vorhanden — sicher nur klein, und alle diese Untersuchungen schließen große Fehlerquellen ein (vergleiche darüber die Ausführungen von A. Magnus-Levy im ersten Bande des Werkes S. 192).

Der Mangel an sicheren Kenntnissen und die Schwierigkeit solche zu erhalten, sind sehr zu bedauern. Bei fortgesetztem Gebrauche von Alkalien im allgemeinen und von bestimmten Alkalien im besonderen (wie Natron, Kali, Lithion, Kalk) könnten sich doch im Blut und in den Geweben Reaktionsänderungen, vor allem auch Aenderungen der relativen Mineralien-Mischung ergeben, die für den Ablauf der intermediären Stoffwechselprozesse nicht ohne Belang sind. Wir hätten u. a. an die katalytische Beeinflussung von Spaltungs- und Oxydationsprozessen zu denken. Der Stoffwechseljargon früherer Zeiten hat in dieser Beziehung unberechtigter Weise vieles antizipiert. Man sprach von der „Beschleunigung des Stoffwechsels“, von der „Anregung der Oxydationsvorgänge“ und von der „umstimmenden Wirkung“ der alkalischen Wässer. Die gelegentlich gefundene Verminderung der Harnsäure, der Oxalsäure, der neutralen Schwefelverbindungen des Harns wurde zum Beweise herangezogen. Therapeutische Erfolge der Trinkkuren bei Fettsucht, Diabetes und Gicht u. a. schienen damit erklärt. In der Tat laufen nun viele chemische Prozesse im Reagensglas quantitativ und qualitativ verschieden ab, je nachdem etwas mehr oder etwas weniger Alkali zugegen ist; z. B. ist die Lösbarkeit der Urate in hohem Maße von dem Alkali und Salzgehalt des Lösungsmittels abhängig. Natriumkarbonat verlangsamt schon in kleinen Mengen die diastatische Fermentation des Glykogens [E. Gans (30)]. Der Experimentator leitete aus diesen sehr sorgfältigen Untersuchungen den Schluß ab, daß auch beim Diabetes Natrongaben die Umwandlung des Leberglykogens in Zucker verlangsame; infolge dieser Verlangsamung des Organismus könnten die aus dem Glykogen frei werdenden Zuckermengen verbrennen, bevor wieder neue Zuckermengen gebildet werden, und so werde das Blut vor einer Ueberflutung mit Zucker bewahrt. Durch diese Theorie sollte die — klinisch übrigens recht zweifelhafte — therapeutische Einwirkung von Alkalien auf die diabetische Glykosurie erklärt werden.

Solche Schlüsse, die dem Chemiker naheliegen, wird der Biologe nicht gerne mitmachen. Es fehlen zu viele Zwischenglieder in der Beweisführung. Vor allem fehlt uns noch vollständig eine topische Einsicht in die Verteilung des aufgenommenen, die Organe durchströmenden und eventuell retinierten Alkalis im Körper. Wo in den Geweben kommt das Alkali, das wir durch den Magen einführen, zur Entfaltung der ihm innewohnenden Eigenschaften? Nicht einmal beim Diabetes mellitus ist

dies bekannt, obwohl gerade hier sehr sorgfältige Blut- und Gewebsanalysen vorliegen, teils ohne teils nach vorausgegangener Alkalifütterung [A. Magnus-Levy (31)]. Der Gehalt an fixem Alkali war in beiden Fällen nicht wesentlich von einander verschieden. Andererseits weiß man aus alten Analysen und namentlich durch die umfassenden Untersuchungen von E. Abderhalden (32), ferner von Th. Rumpf und M. Dennstedt (33), wie wechselnd der prozentige Mineraliengehalt und das Verhältnis der Basen zu einander im Blut und in den Organen der an Krankheiten Verstorbenen sind. Ohne durchsichtige Gesetzmäßigkeit schieben sich bald die Natron-, bald die Kali-, bald die erdigen Verbindungen in den Vordergrund. Beziehungen des Befundes zur Nahrung wurden garnicht entdeckt, die Beziehungen zum Krankheitsprozeß waren überall sehr zweifelhaft und strittig.

Man weiß von den Mineralien, daß die quantitativen Beziehungen der Ausscheidung zur Aufnahme viel lockerer sind, als beim Stickstoff und bei den Mineralsäuren. Die Einfuhr des einen Alkali kann hemmend oder beschleunigend auf die Ausscheidung anderer Alkalien wirken [G. Bunge, W. Beckmann (34)], so daß sich der Gehalt des Körpers an Alkalien und das Mischungsverhältnis derselben im Körper verschiebt. In einem Versuche aus dem Jahre 1893 (Mädchen mit chronischem Gelenkrheumatismus) gab v. Noorden drei Wochen lang neben 3 l Milch täglich 5 g ClKa und 5 g $KaNO_3$. Es blieben in dieser Zeit über 12 g Kali und über 20 g CaO im Körper zurück, während große Mengen Natron abgegeben wurden. Daß Kalk bei kalkreicher Nahrung sich in gewaltigen Mengen anhäufen kann, ist später mehrfach wieder gefunden worden [J. Strauss, G. Herxheimer (34)]. Keine Frage, daß wir in der Auswahl und in der Zumessung der Alkalien Mittel besitzen, um ganz gewaltige Verschiebungen des Alkalibestandes zu erzielen. Was bewirken wir dadurch, in welchen Organen und bei welchen chemischen Prozessen machen sich solche Abartungen der chemischen Konstitution geltend? Das sind offene Fragen, die noch ein weites, bisher unangetastetes Arbeitsfeld in Aussicht stellen, insbesondere wenn sich die Untersuchungen nicht nur auf gesunde Individuen, sondern auch auf Krankheiten erstrecken. Wir können doch sicher sein, daß die Abänderung der Mineralienmischung von einschneidender Bedeutung für manche Prozesse sein wird. Die bisherigen Feststellungen und klinischen Erfahrungen beziehen sich nur auf vereinzelte Fragen, z. B. auf den Kalkumsatz bei Gelenk- und Knochenerkrankungen, auf die Kalk- und Magnesiaverluste bei diabetischer Acidosis, auf die Mineralienabgabe bei chronischen infektiösen Krankheiten („Demineralisation" bei Tuberkulose) usw. Besonders sei auch auf die neuen Studien über das Verhalten der Chloride bei Nierenkranken hingewiesen. Daraus sind Anregungen für die Therapie hervorgegangen, deren Tragweite heute vielleicht etwas überschätzt wird, die aber reich an unerwarteten, neuen und fruchtbaren Gesichtspunkten sind.

Das Eindringen in das noch so dunkle Gebiet des Mineral-Stoff-

wechsels wird in erster Linie auch der Balneologie zugute kommen. Die Erkenntnis, wie man durch systematische Einverleibung dieser oder jener Base, dieser oder jener Säure die Zusammensetzung des Blutes, der Gewebe und den Ablauf bestimmter chemischer Prozesse beeinflussen kann, wird die Indikationen der Mineralwässer auf eine festere und wissenschaftlichere Grundlage stellen. Die Unzahl der Mineralwässer bietet ein solche Mannigfaltigkeit der Zusammensetzung, und sie bieten uns die festen Bestandteile in so angenehmer und handlicher Form, daß damit jedem Bedürfnis Rechnung getragen werden kann. Manches der wissenschaftlichen Forschung noch dunkle Rätsel empirischer balneotherapeutischer Erfolge wird sich von den hier dargelegten Gesichtspunkten aus wohl noch lösen, und es könnte wohl sein, daß in betreff manchen Punktes der — mit Recht stets zweifelnde und skeptische Theoretiker dem Scharfsinn des Empirikers noch nachträgliche Anerkennung zollen muß.

Literatur.

1. Nasse, Ueber den Einfluß der Nahrung auf das Blut. Marburg 1850. — Leichtenstern, Ueber den Hämoglobingehalt des Blutes. Leipzig 1878. — Schwendter, Die Beeinflussung der Blutkonzentration durch den Flüssigkeitsgehalt der Kost. Dissert. Bern 1888. — Schmalz, Untersuchung des spezifischen Gewichts des menschlichen Blutes. D. Arch. klin. Med. **47**. 145. 1891. — Tietze, Ueber den Hämoglobingehalt des Blutes unter verschiedenen Einflüssen. Diss. Erlangen 1880. — Oertel, Allgemeine Therapie der Kreislaufsstörungen. 4. Aufl. Leipzig 1891. S. 57 ff. — Ll. Jones, On the variations in the specific gravity of the blood in health. Journ. of Phys. **8**. 1. 1887.
2. Glax, Balneologie. **1**. 27. 1897.
3. Kövesi und Roth-Schulz, Ueber die Niereninsuffizienz bei Nephritiden. S. 91. Leipzig 1904.
4. Steyrer, Ueber die osmotische Analyse des Harns. Hofmeister's Beitr. **2**. 231. 1902.
5. Dennig, Die Bedeutung der Wasserzufuhr für den Stoffwechsel. Zt. diät. Ther. **1**. 281. 1898, und **2**. 292. 1899. — Salomon, Ueber Durstkuren, besonders bei Fettleibigkeit, in v. Noorden's Samml. klin. Abhandl. H. 6. Berlin 1905. — v. Noorden u. Salomon, Diseases of metabolism and nutrition. **6**. New York 1905.
6. Viola, zit. bei Hamburger, Osmotischer Druck und Jonenlehre. **1**. 505. 1902. — M. Hay, The action of saline cathartics. Journ. of anat. and phys. **1882**. 283. — Grawitz, Klinisch-experimentelle Blutuntersuchungen. Zt. klin. M. **22**. 411. 1893.
7. Hay, On the use of concentrated solutions of saline cathartics in dropsy. Lancet. **1883**. 678.
8. Strauß, Ueber den Einfluß von Trinkkuren auf die Zusammensetzung der Blutflüssigkeit des Menschen. Zt. diät. Ther. **7**. 388. 1904.
9. Rothschild, Zur Nachbehandlung pleuritischer Exsudate. Ther. Gegenw. **1903**. 160.
10. Dünschmann, Einfluß des Salzgehaltes der Trinkquellen auf die Blutbeschaffenheit. Zt. klin. M. **44**. 91. 1902.
11. Grube, Ueber den Einfluß der Mineralwässer auf das Blut. I. Mitteil. Zt. diät. Ther. **6**. 334. 1903.

12. Engelmann, Einfluß der Kreuznacher Quelle auf die Beschaffenheit des Blutes. D. Medizinal-Ztg. **1902**. 441.
13. Strauß, Ueber osmotische und chemische Vorgänge am menschlichen Chylus. D. med. W. **1902**. 664.
14. Großmann, Ueber den Einfluß von Trinkkuren mit Mineralwässern auf den osmotischen Druck des menschlichen Blutes. D. med. W. **1903**. 276.
15. Grube, Ueber den Einfluß der Mineralwässer auf das Blut. Zt. diät Ther. **7**. 255. 1904.
16. Köppe, Physikalische Chemie in der Medizin. Wien 1900.
17. v. Noorden, Die Bleichsucht, S. 151, in Nothnagel's Handbuch. Wien 1897.
18. Bauhölzer, Beobachtungen über die therapeutischen Erfolge des Ferratins. Ctb. inn. Med. **1894**. 73. — Stockmann, The treatment of chlorosis by iron and other drugs. Brit. med. J. **1893**. 29. Apr. — Biernacki, Ueber die Leistungsfähigkeit der Eisentherapie. Wien. med. W. **1903**. Nr. 18—20. — Romberg, Bemerkungen über Chlorose und ihre Behandlung. B. klin. W. **1897**. Nr. 25. — Schauman und v. Willebrand, Bemerkungen über die Blutregeneration bei Chlorose. B. klin. W. **1899**. Nr. 1. — Laache, Die Anämie. Christiania 1883.
19. Scherpf, Hämoglobinmangel und sein Verhalten während einer Stahlkur. Zt. klin. M. **4**. 575. 1882. — Reinl, Untersuchungen über die Heilwirkung von Mineralwasserkuren bei anämischen Zuständen. Prag. Zt. f. Heilk. **9**. 785. 1888. — Stifler, Die Wirkung einfacher Stahlquellen bei Anämie auf Grund von Blutkörperchenzählungen. B. klin. W. **1882**. Nr. 16. — Wasowicz, Ueber die Wirkung des Krynica-Eisenwassers bei Chlorose und Anämie. Gaz. lekarska. **1900**. Nr. 20/21 (nach Ref.). — Siegfried, Ueber die Wirkung der Eisenquelle in Rippoldsau. XIII. Kongr. inn. Med. S. 175. **1895**.
20. v. Noorden, Lit. Nr. 17. S. 161. — Binz, Der Gehalt der natürlichen Eisenwässer an gelöstem Eisen. D. med. W. **1901**. Nr. 14.
21. Henius, Ueber das arsenhaltige Wasser von Val sinestra und über seine Wirkung auf den Stoffwechsel. D. med. W. **1904**. 949.
22. Ewald und Dronke, Ueber den Verlauf des Stoffwechsels bei längerem Gebrauch des Levico-Arsen-Eisenwassers. B. klin. W. **1892**. Nr. 19 u. 20.
23. Liermberger, Zur Behandlung der Anchylostomiasis und der Tropenanämie. B. klin. W. **1905**. Nr. 14.
24. Buchheim, Arzneimittellehre. 3. Aufl. 1878.
25. Freudberg, Ueber den Einfluß von Säuren und Alkalien auf die Alkaleszenz des menschlichen Blutes und auf die Reaktion des Harns. Virchow's Arch. **125**. 566. 1891.
26. Foderà e Ragona, Studie sull alcalescenzia del sangue. Arch. d. farmac. e terap. **5**. Mai 1897.
27. Pergami, Azione delle sostanze alcaline somministrate per la via della stomaco sull' alcalescenzo del sangue. Ann. di farmacoter. **1899**. 293.
28. Walter, Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus. Experim. Arch. **7**. 148. 1877.
29. Burmin, Alkaleszenz des Blutes bei einigen pathologischen Zuständen. Zt. klin. Med. **39**. 365. 1900.
30. Gans, Ueber den Einfluß von Salzlösungen auf die Umbildungsgeschwindigkeit des Glykogens in Zucker. XIV. Kongr. inn. Med. **1896**. 449.
31. Magnus-Levy, Die Oxybuttersäure. Experim. Arch. **42**. 149. 1899. — Derselbe, Untersuchungen über Azidosis im Diabetes mellitus. Experim. Arch. **45**. 389. 1901.

32. E. Abderhalden, Zur quantitativen vergleichenden Analyse des Blutes. Zt. phys. Ch. 25. 65. 1898.
33. Rumpf und Dennstedt, Weitere Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung des Blutes. Zt. klin. M. 58. 84. 1905.
34. Bunge, Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie. Leipzig 1889. — W. Beckmann, Untersuchungen über den Einfluß des kohlensauren und zitronensauren Natrons auf die Ausscheidung der Alkalien; in Stadelmann's Einfluß der Alkalien auf den Stoffwechsel. Stuttgart 1890. S. 52. — J. Strauß, Ueber die Einwirkung des kohlensauren Kalkes auf den menschlichen Stoffwechsel. Zt. klin. M. 31. 492. 1897. — Herxheimer. Ueber die therapeutische Verwendung des Kalkbrotes. B. klin. W. 1897. Nr. 20.

VI. Einfluss der Mineralwässer auf den Harn.

A. Diurese und Mineralausscheidung.

Als eine der häufigsten Lobpreisungen begegnet uns in der balneologischen Literatur, namentlich der älteren, die Angabe, daß dieses oder jenes Mineralwasser die Diurese anrege und vermehre. In dieser Form bringt der Ausspruch gar nichts Neues und Wissenswertes. Denn es ist die Folge jeden Wassergenusses, daß die Nieren sich des resorbierten Wassers bemächtigen, über die gleichmäßige Konzentration des Blutes wachend. Die Frage ist nur, ob das Hinzutreten bestimmter, in den Mineralwässern gelöster Substanzen, den Nieren diese wichtige Funktion erleichtert oder erschwert.

Bei Gesunden sind in früherer Zeit zahlreiche solcher Untersuchungen angestellt worden, die meist das „überraschende Ergebnis hatten, daß das zu prüfende Mineralwasser in wunderbarer Weise die Diurese anrege.“ Wir gehen über diese breite und ermüdende Literatur hinweg; es genügt wohl, auf die sehr ausführliche Zusammenstellung in der Balneologie von J. Glax (1) zu verweisen. Die Feststellung, daß Mineralwässer die Ausscheidung des Harnwassers mehr als gewöhnliches Wasser beschleunige, trifft — ganz allgemein betrachtet — auch wirklich zu. Dies ist ein vorübergehender, in wenig Viertel- oder halben Stunden sich abspielender Effekt und hängt im wesentlichen von zwei Faktoren ab:

1. Von der Beschleunigung, die die Entleerung des Magens in den Darm durch die Beigabe der gelösten Mineralbestandteile erfährt. Der Magen selbst resorbiert ja so gut wie gar kein Wasser (cf. S. 516). Es wurde schon erwähnt, daß je nach der molekularen Konzentration und je nach der Qualität der gelösten Salze die Entleerung des Magens beschleunigt oder verlangsamt wird. Im allgemeinen bieten die Mineralwässer mit geringer molekularer Konzentration (Gefrierpunkt etwa —0,3° bis —0,4°) die günstigsten Verhältnisse. Auch die Temperatur des Getränkes kommt in Betracht. Heiße Getränke regen die Magenperistaltik vielleicht etwas an.

Der Einfluß der hohen Temperatur scheint aber kein bedeutender zu sein. Dies ist natürlich. Die Differenz zwischen Blutwärme und der

Temperatur eines heißen Getränkes ist nicht groß. Ein Wasser von 55° C kann nur in kleinen Schlücken genommen werden; bis es in den Magen gelangt, hat es schon einen bedeutenden Teil seiner Wärme abgegeben; der aus der Temperaturdifferenz abzuleitende Reiz auf die Magenschleimhaut ist daher gering und nur von ganz kurzer Dauer. Exakte Untersuchungen fehlen.

Anders bei kalten Getränken. Eine Skala läßt sich nicht aufstellen, wohl aber mit Sicherheit dartun, daß sehr kaltes Getränk (Eiswasser) viel länger im Magen verweilt, als warmes — wenigstens gilt dies für viele Personen. Gewöhnung mag daran manches ändern. L. Badt machte darüber unter von Noorden's Leitung einige Versuche an sich selbst und einigen Kommilitonen nach der oben beschriebenen Methode. Bei drei Personen brachte die Eiskühlung des zur Probe genommenen Tees (morgens nüchtern) eine starke Verspätung der Magenentleerung; bei einer vierten Person war der Unterschied fast Null. Es ist vielleicht nicht zufällig, daß gerade diese Person von der Kindheit an gewöhnt war, sehr viel eisgekühlte Getränke zu sich zu nehmen. Leider wurde damals versäumt, die der Getränkaufnahme folgende Diurese zu messen. Von 600 ccm Getränk waren nach 40 Minuten noch im Magen:[1])

Temperatur des Tees = 50°	Temperatur des Tees = 0°
120 ccm	320 ccm
60 „	340 „
90 „	200 „
140 „	150 „

Auch der CO_2-Gehalt der Mineralwässer fällt ins Gewicht; er beschleunigt, wie wir sahen, die Magenentleerung (cf. S. 522).

Sobald das Wasser in den Darm abgegeben ist, beginnt die Resorption, die schon in den obersten Abschnitten des Dünndarms so kräftig vorangeht, daß man ca. $^1/_4$—$^1/_3$ m vom Pylorus entfernt am Darminhalt nicht mehr erkennen kann, ob die Ingesta aus flüssigem oder festem Material bestanden (Tierversuche).

2. Dies ist die Zeit, in der der zweite wesentliche Faktor beherrschend eingreift: Die Beschleunigung, die etwa die Nierenarbeit, insbesondere die Arbeit der Glomerulus-Epithelien, durch die Beimischung harnpflichtiger Substanzen erfährt. Wir kennen jetzt, namentlich durch die Untersuchungen von R. Magnus und O. Loewi (2) eine große Zahl von Substanzen, die, in das Blut gebracht, bei ihrem Durchtritt durch die Nierenepithelien oder auch nur bei Berührung mit denselben eine Beschleunigung der Wassersekretion zustande bringen; neben manchen organischen Substanzen (z. B. Coffein, Theobromin, Phloridzin, Harnstoff etc.) sind darunter viele Stoffe, die in den Mineralwässern eine große Rolle spielen (z. B. Kochsalz, Glaubersalz u. a.). Ich verweise hierüber

1) Methode der Restbestimmung, conf. S. 525.

auf den Abschnitt Pharmakologie des Stoffwechsels (O. Loewi). Das pharmakologische Tierexperiment ist in der Ermittelung der Tatsache der menschlichen Physiologie und Pathologie vorausgeeilt, und die noch bestehenden Lücken werden sicher bald ausgefüllt werden.

Es wird eine dankbare Aufgabe sein, beim gesunden und kranken Menschen das Tierexperiment durch vergleichende Studien zu ergänzen. Zum Vergleich müßten sowohl die verschiedenen Mineralbestandteile bezw. Mineralwässer, wie auch verschiedene physiologische und pathologische Zustände herangezogen werden. Diese Untersuchungen am Menschen sind keineswegs einfach und sind auch niemals so eindeutig, wie bei Tieren, wo man durch intravenöse Infusion oder durch Durchblutung der überlebenden Niere die Schwankungen der Magenentleerung und der Resorptionsgeschwindigkeit ausschalten kann. Versuche am Menschen, die ein den experimentell-pharmakologischen Studien gleichwertiges, zuverlässiges Resultat liefern sollen, müssen mit der gleichen peinlichen Exaktheit ausgeführt werden, die man heute bei den Untersuchungen über N-Umsatz als selbstverständlich voraussetzt. Eine vollkommene Konstanz der Nahrung und eine vollkommene Gleichmäßigkeit ihrer Verteilung ist erste Bedingung; denn außer dem zu prüfenden Salze bezw. Mineralwasser wirken alle übrigen Salze der Nahrung und zahlreiche Abbauprodukte der Nahrung und der Körpersubstanz auf die Nierenepithelien ein. Jede Verschiebung ihrer Quantität, Qualität und Konzentration wird den Einblick in die Wirkung des Prüflings erschweren oder gar unmöglich machen.

Wenn wir diesen strengen Maßstab anlegen, müssen wir bekennen, daß wir exakte Untersuchungen noch kaum besitzen, die uns gestatten, eine Skala darüber aufzustellen, wie die einzelnen Salze und Mineralwässer die Nierentätigkeit des gesunden und kranken Menschen anregen. Es würde sich bei dieser therapeutisch wichtigen Frage nicht nur darum handeln, in welchem Umfange und mit welcher Schnelligkeit die Nieren das aufgenommene Mineralwasser wieder ausscheiden — dies ist das selbstverständliche Mindestmaß der Leistung —, sondern vor allem auch, ob aus dieser Anregung der Diurese eine Beeinflussung der Elimination anderer Substanzen entspringt (z. B. Wasser, Salze, organische Stoffwechselprodukte, Arzneimittel, Gifte etc.).

Manche Einzelheiten sind bekannt, z. B. die vorübergehende, früher fälschlich als Erhöhung der Eiweißzersetzung (cf. S. 511) gedeutete Ausschwemmung von Harnstoff, die um so stärker hervortritt, je geringer vorher die Wasserzufuhr gewesen; die gleiche Erscheinung bei Harnsäure, wo aber neben der Wassermenge [B. Schöndorff (3)] auch die Beimischung von neutralen und alkalischen Salzen wesentlich in Betracht kommt (cf. S. 569); der mächtige Anstoß, den manchmal, aber keineswegs immer, Wasser- und Kochsalzausscheidung der Nierenkranken durch Beigabe von einigen Grammen Kochsalz erfährt [L. Mohr (4), cf. Bd. I. S. 1000]; die Verminderung der Phosphorsäure-Ausscheidung durch Erzielung einer alkalischen Harnreaktion (cf. S. 566), besonders aber

durch Einfluß kohlensauren Kalkes [von Noorden, J. Strauß, G. Herxheimer (5)]. Wenn man beim künftigen Studium solcher Fragen der Mineralienbilanz des Körpers sorgfältige Beachtung widmet, so wird damit ein fast unbetretenes Gebiet eröffnet. Wir erwähnten schon, daß aus dem fortgesetzten Gebrauch bestimmter Mineralwässer eine Verschiebung der relativen Mineralien-Mischung im Körper sich ergeben könnte. Wie wenig man darüber weiß, zeigt deutlich die fast erschreckend geringe Ausbeute, die C. Neuberg und A. Albu (6) bei ihrer Zusammenstellung der Tatsachen des Mineralstoffwechsels zu verzeichnen haben. Mit einigen Substanzen sind freilich schon gute Untersuchungen ausgeführt, z. B. über den Einfluß von sehr großen Mengen kohlensaurer oder organischer Natronsalze auf den Basen- und Säureexport des Gesunden [E. Stadelmann (7)] und Kranken [z. B. bei Diabetes mellitus durch E. Stadelmann, A. Magnus-Levy, D. Gerhardt und W. Schlesinger (7a)]. Darauf ist teils an früheren Stellen dieses Werkes genauer eingegangen, teils wird es in dem Kapitel über Pharmakologie des Stoffwechsels besprochen werden. Mit Mineralwässern oder entsprechenden Salzmischungen liegen aber gar keine Untersuchungen vor.

Was im speziellen die Wasserabscheidung der Nieren betrifft, so ist auch diese alte Frage mit neuen Methoden und mit moderner Exaktheit von Grund aus neu zu bearbeiten. Außer einer vollkommenen Konstanz der Nahrung und der hieraus sich ergebenden Konstanz der harnfähigen Stoffwechselprodukte wird auch den Verhältnissen der Wasserabdunstung die sorgfältigste Beachtung zu widmen sein. Es ist ja bekannt, wie sehr Temperatur und Feuchtigkeit der umgebenden Luft, Muskelruhe und Muskelarbeit hierauf und damit sekundär auf das den Nieren zur Verfügung stehende Wasser einwirken (cf. Band I. S. 423). Mit dem alten balneologischen Jargon, daß dieses oder jenes Wasser die Diurese anrege, ist garnichts mehr anzufangen. Nur vergleichende Untersuchungen können die wissenschaftliche Erkenntnis und die therapeutische Bereitschaft fördern.

Die Frage teilt sich in zwei:

1. Wird durch das Wasser und seine Mineralbestandteile die Schnelligkeit und Größe der Harnsekretion nur vorübergehend angeregt, wie dies bei den pharmakologischen Tierexperimenten der Fall ist? Dann könnte der Harnflut des Augenblicks ein kompensierender Niedergang der Diurese in späteren Stunden folgen.

2. Oder wird die gesamte Wasser- und Salzbilanz des Körpers beeinflußt, so daß unter dem fortgesetzten Gebrauche des Mineralwassers der Körper wasserärmer oder wasserreicher, salzärmer oder salzreicher wird, und auf welche einzelne Mineralien bezieht sich diese Abänderung der chemischen Konstitution? Welche Gewebe daran beteiligt sind, würde als weitere schwierigere Frage sich anschließen.

Zweifellos gibt uns die klinische Erfahrung schon gewisse Anhaltspunkte, wann und wo solche Beeinflussungen stattfinden, wann und wo wir uns ihrer therapeutisch bedienen sollen — aber in wissenschaft-

liche Formen lassen sich diese empirischen Anhaltspunkte noch nicht bringen.

Wir sehen also, daß unter dem alten balneologischen Schlagwort, „unser Mineralbrunnen regt die Diurese an“, eine große Fülle interessanter und keineswegs einfacher Probleme versteckt liegt. Um die Leistung, die man mit jenem Worte den balneologischen Heilfaktoren zuschob, klar zu erkennen und abzugrenzen, ist noch ein gewaltiges Stück Arbeit notwendig.

B. Reaktion des Harns.

Die Reaktion des Harns zu beeinflussen, ist eine der häufigsten Ziele der Mineralwassertherapie. Es handelt sich ausnahmslos um Aziditätsverminderung bezw. Ueberleitung zur Alkaleszenz. Mineralwässer, die in entgegengesetztem Sinne wirken, sind nicht bekannt. Die geringe Erhöhung der Azidität, die nach Genuß von CO_2-haltigem alkalifreien Wasser auftritt, ist nur eine scheinbare [G. Klemperer (8)].

Alle Angaben über Reaktionsänderung des Harns sind mit großer Vorsicht aufzunehmen, da die gleichzeitige Anwesenheit schwacher Säuren und schwacher Basen die wahre Reaktion verdeckt. Es gibt daher auch keine ganz einwandsfreie Methode, die Reaktion des menschlichen Harns zu messen; am besten scheint die von A. Auerbach und H. Friedenthal zu sein (9), und durch sie erfahren wir, daß der normale Harn, auch wenn er Lakmus stark rötet, in Wirklichkeit nicht wesentlich saurer zu sein braucht, als ein Lakmus schwach rötender Harn.

Die Schwierigkeiten der Beurteilung werden bedeutend geringer, je mehr die schwachen Basen im Urin vorherrschen und hören gänzlich auf beim Uebergang in ausgesprochen alkalische Reaktion.

Schon das Trinken reichlicher Mengen einfachen Wassers bezw. der Eintritt einer starken Harnflut läßt die schwachsauren Komponenten des Harns gegenüber den schwachalkalischen zurücktreten, so daß sich der Harn alkalischer Reaktion nähern oder sie sogar erreichen kann [G. Rüdel (10)]. V. Haußmann (11) zeigte, daß trotz dieser relativen Aziditätsverminderung die Gesamtsäureausfuhr dadurch steigen kann.

Bei Zufuhr von Alkalien ist es sehr leicht, den Säuregrad des normalen Urins abzustumpfen nnd den Harn gar alkalisch zu machen. Doch wird jeder, der darüber Studien macht, die alte Erfahrung bestätigt finden, daß bei den einzelnen Menschen ganz verschiedene Mengen Alkali dazu nötig sind. Bei vielen genügt eine Flasche Fachinger oder Vichywasser (mit 4,8 bezw. 7,3 g doppelkohlensauren Alkalien im Liter), über den Tag verteilt, um allen Harnportionen eine alkalische Reaktion zu geben [Beispiele bei G. Klemperer (12)]; bei anderen wird nur die natürliche Senkung der Azidität, die den großen Mahlzeiten folgt [H. Quincke, Th. Görges, G. Sticker, K. Hübner und O. T. Ringstedt (13)], und die auf dem Austritt der Säure-Ionen in den Magen beruht, bis zur Alkaleszenz verstärkt; bei wiederum anderen haben solche Alkaligaben nicht den geringsten Einfluß auf die Harnreaktion, und 10—12 g $NaCO_3H$ sind nötig, um den Harn alkalisch zu machen.

Von praktischer Bedeutung ist die Beeinflussung der Harnreaktion vor allem bei harnsauren Konkrementen in den Harnwegen, und hieran knüpfen sich auch die wichtigsten Untersuchungen. Nachdem E. Pfeiffer (14) zuerst nachgewiesen, daß der Harn beim Durchgang durch ein „Harnsäurefilter" unter Umständen Harnsäure an das Filter abgibt, unter anderen Umständen Harnsäure daraus aufnimmt, haben insbesondere C. Posner und H. Goldenberg (15) ausführliche Untersuchungen darüber angestellt, in wie fern verschiedene Mineralwässer dem Harn harnsäurelösende Eigenschaft verleihen (Fachinger, Desiréequelle von Vals, Vichy Grande Grille, Passuger Ulricusquelle, Salzbrunner Kronenquelle, Wildunger Helenenquelle, Salzschlirfer Bonifaciusquelle).

Nach Gebrauch dieser Quellen (ca. 600—1000 ccm am Tage) nahm der Harn gewöhnlich harnsäurelösende Eigenschaft an, so daß von ca. 1/2 g zugefügter Harnsäure einige Zentigramm, öfters auch 1—1,5 dg binnen 24 Stunden gelöst waren. Ohne Gebrauch der alkalischen Wässer bewirkten die zugesetzten Harnsäurekristalle meistens weiteren Ausfall von Harnsäure. Im Gegensatz zu E. Pfeiffer stellten die Autoren fest, daß eine längere Nachwirkung nicht existiere. Nach Beendigung des Brunnengenusses verlor sich die harnsäurelösende Kraft des Harns alsbald. Auf harnsaure Konkremente (in Bruchstücken und als Pulver) wirkte der unter Einfluß des Mineralwassers stehende Harn etwa 5 bis 10 mal weniger lösend, als auf reine Harnsäure, da offenbar die organische Gerüstsubstanz der Konkremente dem Eindringen der umspülenden Flüssigkeit Widerstand entgegensetzt.

Es zeigte sich sowohl in diesen Versuchen, wie bei späterer Nachprüfung [L. Fürst, Determeyer und Büttner, E. Schreiber und Zaudy, G. Klemperer (16)], daß die Verleihung der harnsäurelösenden Kraft mehr eine Funktion der Harnreaktion, als der Harnmenge ist. Bei G. Klemperer (12) findet sich auch der Nachweis, daß ein durch Genuß von Fachinger Wasser schwach alkalisch gewordener Urin tatsächlich auf Harnsäurekonkremente lösend einwirkt. Von den 24stündigen Urinen eines Patienten wurden an 3 Tagen je 100 ccm 24 Stunden lang mit einem Harnsäurekonkrement in Berührung gebracht:

	der Harnsäurestein wog vorher	nachher	Zunahme Abnahme
erster Tag			
Harnsäure	0,1284 g	0,1287 g	+ 0,0003 g
zweiter Tag			
Harn schwach alkalisch durch Fachinger Wasser	0,0985 g	0,0754 g	— 0,0231 g
dritter Tag			
Harn amphoter . . .	0,1852 g	0,1694 g	— 0,0158 g

Klemperer zog weiterhin die von W. His und Th. Paul (17) angegebene Methode der Ausfällung von Harnsäure durch mehrstündige Rotation (nach vorheriger Impfung des Harns mit einem Harnsäure-

kristall) zur Prüfung heran. Bei diesem Verfahren fällt nun die freie, durch die kolloidalen Eigenschaften des Harns in Lösung gehaltene Harnsäure aus, die fest an Alkali gebundene aber nicht; nur die erstere ist bei uratischer Diathese in Gefahr, innerhalb der Harnwege auszufallen. Im normalen Harn fand Klemperer 47—88 % der gesamten Harnsäure als „freie", d. h. als durch Rotation ausfällbar. Bei etwa 80 % freier Harnsäure besteht schon die Gefahr des Ausfallens, besonders wenn der Urin wenig Urochrom enthält, das zur Erteilung kolloidaler Eigenschaften wesentlich beiträgt. Unter dem täglichen Gebrauch von 1—1 1/2 Flaschen Fachinger Wasser (4,8 g kohlensaure Alkalien im Liter) sank der Gehalt des Urins an freier Harnsäure auf Null oder nahezu Null.

Mit Recht ist das Bestreben darauf gerichtet bei Neigung zur Steinbildung zwar die saure Reaktion abzuschwächen, aber eine eigentlich alkalische Reaktion zu vermeiden; sonst werden die Gefahren (Kalkniederschläge!) größer, als der errungene Vorteil. Daher ist es nötig, bei der Zufuhr von Alkalien und alkalischen Mineralwässern, die individuelle Harnreaktionskurve zu studieren und mit der Alkalizufuhr da zeitlich einzusetzen, wo Erhebungen der Azidität zu erwarten sind, und da auszusetzen, wo die Harnazidität sich schon ohne weitere Beeinflussung dem Nullpunkt nähert. Nur dann kommt man mit relativ kleinen Alkaligaben aus und vermeidet einerseits die Exazerbationen der Azidität und andererseits die Gefahren der Alkaleszierung. von Noorden (18) hat schon vor langer Zeit auf die Notwendigkeit einer solchen individualisierenden Alkalizumessung aufmerksam gemacht und gezeigt, daß man bei solchem Vorgehen es ganz in der Hand hat, jeder einzelnen Harnportion eine beliebige, konstante Reaktion zu verleihen (cf. Tabelle). Der Hang zur Bequemlichkeit und zum Schematismus war aber so groß, daß diese Mahnung nicht beobachtet worden ist.

	Schwankungen der Harnreaktion zwischen	Bemerkungen
unbeeinflußt	+ 9,5 und — 1,0	die + Zahlen bedeuten wieviel ccm 1/10 Normallauge zur Neutralisation von je 25 ccm des sauren Harns nötig waren; die — Zahlen bedeuten wieviel ccm 1/10 Normalsalzsäure zur Sättigung des alkalischen Harns nötig waren.
1 Krug Wildunger Helenenquelle morgens nüchtern	+ 8,0 und — 1,5	
dasselbe, unter Zugabe von 3,0 Natr. bic. zum Mineralwasser	+ 6,5 und — 4,0	
1 Krug Wildunger Helenenquelle + 3,0 Natr. bic. abends zwischen 6 und 7 Uhr	+ 8,0 und — 3,0	
1 Krug Helenenquelle morgens zwischen 11 und 12 Uhr	+ 7,0 und — 1,0	
1 Krug Helenenquelle + 3,0 Natr. bic. zwischen 11 und 1 Uhr mittags	+ 2,5 und — 0,5	hier die größte Gleichmäßigkeit schwach alkalischer Reaktion erreicht. Angestrebtes Resultat.

In der Regel bedient man sich zur Verminderung der Harnazidität eines alkalischen Natronsalzes (CO_3NaH oder zitronensaures Natron und dergleichen) oder der Mineralwässer, die an kohlensauren Alkalisalzen reich sind (Fachingen, Vichy, Kronenquelle, Vals etc.). Gewisse Vorteile scheinen manchmal die alkalischen Erden zu bieten. Von dem Kalke geht, selbst wenn sehr große Mengen von Calc. carbonic. aufgenommen werden, nur wenig in den Harn über — im Gegensatz zu den leichten Alkalien. Das meiste bleibt unresorbiert oder wird von der Schleimhaut des unteren Darms abgefangen und ausgeschieden (cf. Band I, S. 457). Dementsprechend gelingt es selbst bei großer Kalkaufnahme (bis zu 20 oder 30 g am Tage!) nur selten den Harn alkalisch zu machen, er bleibt schwach sauer. Dies ist ein Vorteil. Ein weiterer Vorteil ist, daß der Kalk im Verdauungskanal vor seiner Resorption und vielleicht auch während seiner Wiederausscheidung in den Darm Phosphorsäure an sich kettet und sie so den Nieren und dem Harn vorenthält. Dadurch sinkt die absolute Menge der Harnphosphate, und durch die gleichzeitige Annäherung an die alkalische Reaktion wird das Verhältnis des Dinatriumphosphats zum Mononatriumphosphat im Urin zu Gunsten des ersteren verschoben [von Noorden, J. Strauß, G. Herxheimer (5)]. Die Phosphatabnahme betrifft absolut und relativ im wesentlichen das Mononatriumphosphat, d. h. gerade eine den Harnsäureausfall stark begünstigende Substanz, während das nunmehr stärker hervortretende Dinatriumphosphat harnsäurelösende Eigenschaft besitzt [Th. J. Zerner, A. Ritter (19)]. Die bisher erwähnten Untersuchungen beziehen sich auf das chemische Präparat Calcaria carbonica. Ob schon mit den kleinen Kalkmengen, die manche Mineralwässer enthalten, gleichartige Wirkungen zu erzielen sind, bedarf noch weiterer Untersuchungen. Die kurzen Mitteilungen von H. Kisch (Marienbader Rudolfsquelle) und M. Heim (Ottilienquelle Inselbad), nach denen keine Abnahme des Mononatriumphosphates erfolgte, können nicht als beweiskräftig angesehen werden, da es nicht sicher ist, ob die Gleichmäßigkeit der Nahrungszufuhr genügend beachtet war (20).

Harnverdünnung, Abschwächung der sauren Komponenten, Verminderung des relativen und absoluten Gehaltes an Dinatriumphosphat sind natürlich nicht die einzigen Faktoren, von denen die lösende Kraft des Harns für Harnsäure abhängt. Der Gehalt an verschiedenen Salzen, das Mischungsverhältnis derselben, der Gehalt an Urochrom wirken mit. Eine große Zahl der Bedingungen finden sich in der schon erwähnten ausgezeichneten Arbeit von W. His und Th. Paul (17) untersucht und besprochen. Auch die im Urin absorbierte CO_2 ist von Einfluß; von der CO_2 der Nahrung und der Getränke geht immer ein ansehnlicher Teil in den Harn über, besonders wenn man gleichzeitig für schwachsaure oder gar alkalische Reaktion sorgt. Zum Beispiel enthielt der Harn (unter Aufrechterhaltung gleicher Diät) bei Genuß gewöhnlichen Wassers 136 ccm CO_2 am Tage, bei Genuß gleicher Mengen des alkalischen Fachinger Wassers 480 ccm CO_2 [G. Klemperer (8)]. Viel CO_2 im

Urin trägt zum Ausfallen freier Harnsäure bei, erleichtert aber andererseits die Lösung der an Alkali gebundenen.

Trotz der Mitwirkung vieler anderer Dinge ist jedenfalls die Harnreaktion einer der wichtigsten Faktoren für Harnsäurelösung und Harnsäureausfall, und sie beanspruchte unser Interesse deshalb in besonderem Grade, weil man in den Mineralwässern ein altbewährtes und bei Rücksichtnahme auf die individuelle Säurekurve auch fein abstufbares Mittel zu ihrer Beeinflussung in der Hand hat.

Eine andere Krankheit, bei der wir die Harnazidität abzustumpfen trachten, ist der Diabetes mellitus, wenn er sich zur Azidosis hinneigt (cf. S. 81). Freilich ist die Abschwächung der Azidität, bezw. die Herstellung alkalischer Harnreaktion hier nicht Selbstzweck, sondern sie gilt uns nur als äußeres Zeichen, daß wir dem säureüberladenen Körper genügend Alkali zuführen, um in Ergänzung des selbstgebildeten Ammoniaks die Säureentgiftung und Säureausfuhr zu erleichtern. Wenn man aber sieht, daß schon in leichteren Fällen diabetischer Azidosis 25—40 g $NaCO_3H$, in schweren Fällen 80—100 g und mehr nötig sind, um dem Harn alkalische Reaktion zu verleihen, so wird man von der Mithilfe der alkalischen Mineralwässer, mit ihrem Maximum von 5—7 g Alkalibikarbonat im Liter nicht mehr viel erwarten. In den leichtesten Stadien der diabetischen Azidosis, die sich oft über viele Jahre hinziehen, sind diese Mineralwässer aber natürlich ein bequemes und sehr brauchbares Hilfsmittel zur Beförderung des Säureexports.

Uebrigens sind schon bei der ungemein viel schwächeren toxisch-febrilen Azidosis (conf. Band I. S. 656) sehr viel größere Alkaligaben zur Herstellung alkalischer Reaktion nötig, als bei Gesunden. In drei Fällen von fibrinöser Pneumonie schwankten dieselben zwischen 15 und 25 g CO_3NaH; später in der Rekonvaleszenz genügten 3 g auf 6malige Dosen zu 0,5 g verteilt, um alle Harnportionen alkalisch zu machen (v. Noorden).

Hier sei beiläufig auch aus unserer Erfahrung erwähnt, daß es einzelne Fälle von chronischer Nephritis gibt, wo eine starke Albuminurie erheblich sinkt oder gar verschwindet (Essigsäure-Ferrozyankali-Probe), so lange der Harn durch alkalische Mineralwässer oder durch $NaHCO_3$ alkalisch gehalten wird. Der ganze Verlauf der Krankheit wird hierdurch aber nicht beeinflußt. Die Frage bedarf noch weiteren Studiums.

In den wenigen Fällen, wo wir dieser unseres Wissens noch nicht beschriebenen Abhängigkeit der Albuminurie von der Harnreaktion begegneten, handelte es sich um Kranke, die früher an harnsauren Nierenkonkrementen gelitten hatten und später dann nephritisch geworden waren (Schrumpfniere).

C. N-Substanzen.

Bezüglich des Einflusses der verschiedenen Mineralwässer auf die Gesamt-N-Ausscheidung sei auf den Abschnitt „Eiweißumsatz“ verwiesen (S. 511). Hier interessieren nur NH_3 und Purinkörper.

1. Ammoniak.

Von den nicht-alkalischen Mineralwässern ist kein Einfluß auf die Ammoniakausscheidung bekannt und zu erwarten. Alkalien setzen bei sonst gleicher Ernährung die NH_3-Ausscheidung etwas herab, doch gelingt es niemals, sie durch noch so große Häufung von fixem Alkali ganz zu unterdrücken (conf. Band I, S. 111). Als Beispiele führe ich Auszüge aus den Selbstversuchen von O. Burchard (21) hier an; er hielt während der ganzen Versuche konstante Diät inne:

Dauer	Durchschnittswerte von N	Durchschnittswerte von NH_3	$\overline{U}$	Bemerkungen.
7 Tage	16,57 g	0,77 g	0,686	(Vorperiode, Burchard).
7 „	16,86 g	0,67 g	0,638	täglich 930 ccm Sodawasser, enthaltend 5,8 g Natr. bicarb.
7 „	16,04 g	0,62 g	0,678	Dasselbe.
8 „	13,82 g	0,26 g	0,538	930 ccm Sodawasser nebst 18 g Natr. carbon. + 8 g Acid. citr.
8 „	15,55 g	0,25 g	0,517	930 ccm Sodawasser nebst 27 g Natr. carbon + 12 g Acid. citric.
7 „	17,29 g	0,23 g	0,545	930 ccm Sodawasser nebst 18 g Natr. carb. + 8 g Acid. citric.
7 „	15,94 g	0,81 g	0,603	930 ccm Sodawasser.

Zur Beurteilung, ob schon mit den gebräuchlichen alkalischen Mineralwässern, in den üblichen Mengen, ein Einfluß auf die NH_3-Ausscheidung ausgeübt werden kann, stehen uns Versuche bei einem Patienten mit Nephrolithiasis uratica, bei einem ganz leichten und bei zwei schweren Fällen von Diabetes mellitus zur Verfügung. In jedem dieser Fälle war schon einige Tage vor dem Beginn der Beobachtung eine völlige konstante Diät eingeleitet worden; für die Genauigkeit ihrer Durchführung bürgt die in allen 6 Beobachtungen wiederkehrende Gleichförmigkeit der N-Ausfuhr.

	Vorperiode		Alkaliperiode		In der Alkaliperiode: 700 ccm	Im Liter Mineralwässer	
	N	Ammon.-N	N	Ammon.-N		Alkali-bikarb.	Erdalkali-bikarb.
Obesitas, Oxalurie	12,8	0,48	12,6	0,39	Marienbad, Rudolfsquelle	0,1	1,8
Nephrolithiasis I	11,9	0,49	11,1	0,45	Fachinger	3,6	1,2
Nephrolithiasis II	14,8	0,52	15,3	0,46	Fachinger	3,6	1,2
Diabetes levis	16,2	0,98	16,8	0,71	Vichy, Gr. Grille	5,2	0,7
Diabetes gravis I	11,3	2,81	13,2	2,90	Vals Madeleine	7,5	1,2
Diabetes gravis II	17,8	2,90	18,1	2,85	Vals Madeleine	7,5	1,2

Es ergab sich also bei den ersten 4, nicht mit Azidosis verbundenen Fällen, eine deutliche, wenn auch ungleiche Ammoniakverminderung. Wir dürfen dies Resultat wohl auf alle, nicht mit Azidosis verbundenen

Krankheitszustände übertragen; auf ziemlich breite individuelle Schwankungen der Ausschlagsgröße muß man freilich gefaßt sein.

Praktisch kommt aber dieses Ziel, d. h. Ammoniakverminderung für Nicht-Azidosisfälle nie in Betracht. Wo es aber wirklich ins Auge gefaßt werden muß, wie im schweren Diabetes, prallen die paar Gramme Alkali, die uns Mineralwässer einzuführen gestatten, wirkungslos ab.

2. Purinkörper.

Was bekannt ist, bezieht sich fast ausschließlich auf Harnsäure. Das Verhalten der Purinbasen unter dem Einfluß von Mineralwässern ist nur vereinzelt und ganz unvollständig untersucht worden.

Daß bei gleichmäßiger Ernährung, die ja bei allen Untersuchungen über Harnsäure eine große, leider erst sehr spät erkannte Rolle spielt, reichliche Wasseraufnahme keinen oder nur einen ganz geringen und schnell vorübergehenden harnsäuresteigernden Einfluß hat, steht seit langer Zeit fest [B. Schöndorff (3)].

Von Mineralwässern interessieren vor allem die alkalischen, weil sie von Alters her mit der Absicht empfohlen werden, einerseits Harnsäure im Urin zur Lösung zu bringen oder mindestens ihrem Ausfallen vorzubeugen und andererseits Harnsäure aus dem Körper auszuspülen. Ueber den unzweifelhaften Einfluß der alkalischen Wässer auf die Lösungskraft des Harns für ausgeschiedene Harnsäure ist bereits gesprochen. Wenn wir von den in den Harnwegen abgelagerten Konkrementen absehen, interessiert den Arzt eigentlich nur die Beeinflussung der Harnsäureausscheidung bei echter harnsaurer Gicht, als einer Krankheit, bei der man medikamentös, durch Mineralwässer oder sonst wie Einfluß auf die Harnsäureelimination zu gewinnen sucht. Bei Nephritis und Leukämie gibt es zwar auch Harnsäurestauung im Blute; aber sie sind gleichgiltige Nebenerscheinungen und werden niemals zum Gegenstand einer besonderen auf sie gerichteten Therapie. Was sonst manche Fanatiker der Harnsäure-Autointoxikation der Harnsäurestauung alles in die Schuhe geschoben haben [z. B. A. Haig (22)], braucht in einem wissenschaftlichen Werke nicht einmal angedeutet zu werden.

Wie wir schon an anderer Stelle hervorhoben [C. Dapper (24)], verrät sich die grenzenlose Oberflächlichkeit der früheren balneologischen Literatur auch darin, daß bald eine Vermehrung, bald eine Verminderung der Harnsäureausscheidung als der hocherfreuliche Effekt einer Mineralwasserkur gepriesen wurde, alles zu einer Zeit, wo noch jedes Kriterium dafür fehlte, ob die eine oder die andere Wirkung die bessere sei. Heute, wo wir wissen, daß von den Mutterstoffen der Harnpurine etwa 50 % als Harnsäure + Purinbasen im Harn wiedererscheinen sollen und wo wir wissen, daß bei Gichtkranken mit und ohne sichtbare Uratablagerungen dieser normale Durchschnitt überhaupt nicht oder nur verzögert erreicht wird, müssen wir, trotz unserer mangelhaften Kenntnisse über den gichtischen Prozeß, jede Erhöhung der Harnausscheidung als günstig begrüßen, vorausgesetzt, daß sie nicht durch

einen zur vermehrten Harnsäurebildung führenden Eingriff zu Stande gekommen ist. Als solche Eingriffe wären z. B. verstärkte Aufnahme von Purinsubstanzen, vielleicht Alkoholgenuß, vielleicht einige Arzneistoffe zu betrachten; Mineralbestandteile gehören aber, so weit wir heute ermessen können, nicht dazu!

a) Alkalische Wässer.

Beim Gesunden bewirken Alkalien, selbst in größeren Mengen, entweder keine Aenderung der Harnsäureausfuhr oder häufiger eine geringe Herabsetzung, selten eine kleine Erhöhung. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit geben wir im folgenden eine kleine Uebersicht, nur längere Untersuchungsreihen mit gleichbleibender Kost auswählend.

	Ausgangswert für Harnsäure	Durch Alkali beeinflußter Wert für Harnsäure	Alkaligabe
A. Herrmann (25)	0,762	0,718	5—12 g Seignettesalz.
	0,666	0,724	10 g hydrooxybernsteinsaures Natron.
	0,678	0,630	10 g milchsaures Natron.
B. Laquer (25)	0,995	0,969	1 Flasche Fachinger und 15 bis 30 g Natr. bicarb.
E. Schreiber (16)	0,687	0,759	3,2—6,4 g Natr. bicarb.
J. Strauß (5)	0,838	0,757	3—26 g $CaCO_3$.
J. Strauß (5)	0,719	0,808	3—30 g $CaCO_3$.
E. Salkowski (25)	0,822	0,692	145 g essigsaures Natron in 9 Tagen.
L. Kemptner (25)	0,606	0,605	3,24 g Natr. carbon.
	0,606	0,684	8,24 g „ „
	0,606	0,586	12,24 g „ „
	0,606	0,435	21,24 g „ „
	0,606	0,521	12,24—33,24 g Natr. carbon.
R. Hagentorn (25)	0,560	0,605	3,24 g Natr. carbon.
	0,560	0,520	16,24—47,24 g Natr. carbon.
O. Burchard (21)	0,686	0,517—0,678	6—24 g Natr. carbon. (conf. Tabelle S. 568.)
v. Noorden	0,505	0,488	7,5 g Natr. bicarbon. (purinfreie Nahrung).
v. Noorden	0,482	0,456	10 g Natr. bicarbon. (purinfreie Nahrung).
O. Gorsky (25)	0,712—0,827	0,97—1,06	Lith. carbon., 0,12—0,48 g.
G. Herxheimer (5)	0,917	0,800	15—21 g $CaCO_3$

Warum die Ausschläge so verschieden sind, entzieht sich der Beurteilung. Den verschiedenen Ausschlägen bei reiner Alkaliwirkung stehen auch wechselnde Resultate beim Einfluß von alkalischen Mineralwässern zur Seite.

Wir ordnen die folgende, keineswegs auf Vollständigkeit Anspruch machende Tabelle der Art, daß zuerst Versuche ohne deutlichen Ausschlag

zitiert werden, sodann Versuche mit Verminderung der Harnsäure und zuletzt solche mit Erhöhung derselben.

Beobachter	Ausgangswert für Harnsäure g	Durch Mineralwasser beeinflußter Harnsäurewert g	Menge und Art des Wassers ccm	Alkaligehalt im Liter: doppelkohlens. Alkali g	Alkaligehalt im Liter: doppelkohlens. Erdalkalien g
A. Gilardoni (26)	0,473	0,482	2000 S. Pelegrino	0,04	0,37
	0,473	0,477	2000 alkal. Wasser	5,00	—
V. Ludwig (27)	1,16	1,21	1500 Carlsb. Mühlbr.	1,28	0,48
von Noorden	0,80	0,78	1500 do.	1,28	0,48
	0,62	0,59	1500 do.	1,28	0,48
K. Brandenburg (28)	0,236	0,240	1000 künstl. Carlsbader Mühlbrunnen	1,28	0,48
G. Klemperer (8)	0,78	0,72	Fachinger	3,6	1,2
	1,25	0,78	do.	3,6	1,2
J. Leva (30)	0,748	0,689	400 Tarasper Luciusquelle	4,93	2,3
J. Leva (30)	0,673	0,636	800—1000 desgl.	4,93	2,3
W. Laquer (31)	0,612	0,438	500—1500 Emser Krähnchen	1,98	0,4
	0,940	0,656	500—1000 do.	1,98	0,4
H. Determeyer und Büttner (32)	0,975	0,785	300—800 Salzbrunner Oberbrunnen	2,2	0,9
	0,875	0,702	500—1000 desgl.	2,2	0,9
	1,117	0,921	1000 desgl.	2,2	0,9
	0,940	0,903	400—1000 desgl.	2,2	0,9
A. Gilardoni (26)	0,515	0,588	2000 S. Pelegrino	0,04	0,37
E. Schreiber und Zaudy (16)	0,844	0,867	1300 Offenbacher Friedrichsquelle	2,4	—
	0,844	0,903	1000 Fachinger	3,6	1,2
	0,764	0,826	1300 Offenbacher	2,4	—
von Noorden	0,500	0,521	1000 Marienbader Kreuzbrunnen	2,1	1,3
K. Brandenburg (28)	0,363	0,394	1000 künstl. Carlsbader Mühlbrunnen	1,28	0,48

Von einem beträchtlichen Harnsäureexport ist in keinem der Versuche die Rede; man kann dies auch kaum erwarten, da der Gesunde nie nennenswerte Mengen von Harnsäure retiniert. Andererseits sind die Verminderungen der Harnsäure-Ausscheidung nirgends so ausgesprochen, wie bei Darreichung von reinen Alkalien; die Mengen des eingeführten Alkali sind aber auch bedeutend geringer.

Man sollte meinen, daß gerade bei der Gicht, die seit Jahrhunderten mit Alkalien behandelt wird, zahlreiche Untersuchungen über den Einfluß von Alkalien und alkalischen Wässern auf die Harnsäure-Ausfuhr angestellt worden seien. Wenn wir von einigen alten, mit der durchaus unzulänglichen Heintz'schen Methode ausgeführten Bestimmungen absehen, ist das vorliegende Material aber mehr als dürftig zu nennen.

Es werden immer nur kurze Urteile mitgeteilt; der eine will bei Gichtkranken eine geringe Vermehrung, der andere eine geringe Abnahme der Harnsäure unter dem alkalischen Regime gesehen haben. Dahin gehört die Aeußerung A. Haig's (23), der den Natron- und Kali-

verbindungen einen steigernden, Lithionkarbonaten einen vermindernden Einfluß zuschreibt. Seine Versuchsreihen sind aber viel zu kurz, um etwas zu beweisen. A. Magnus-Levy (39) sah von dem stark alkalischen Vichy-Salz keinerlei Wirkung nach oben oder nach unten.

Bei W. His (40) und E. Pfeiffer (41) finden sich zahlreiche Werte, die aber leider alle bei unkontrollierter Nahrung gewonnen sind. Trotzdem sollen sie hier, in Ermangelung besserer Bestimmungen, mitgeteilt werden:

	vorher	Harnsäure während der Alkaliperiode	nachher	Ordination
W. His	0,49	0,43	—	Natr. bicarb. 12,0
	—	0,46	0,42	do.
	0,57	0,55	—	do.
	—	0,41	0,46	do.
	0,46	0,40	—	do.
	0,58	0,58	—	Fachinger Wasser, 700 ccm
	0,53	0,59	0,62	do.
	—	1,01	0,90	do.
	—	0,26	0,58	Lith. carbon 0,5
	0,46	0,41	—	do. 0,5
	0,46	0,43	—	do. 0,6
	0,65	0,60	—	do. 0,9
	0,27	0,23	—	do. 0,6
	0,58	0,29	0,46	Salzschlirfer Bonifacius 700 ccm
	—	0,58	0,62	do.
	0,46	0,41	0,58	Lysidin 1,5 g
	0,43	0,56	—	Uricedin 3 Teelöffel
E. Pfeiffer	0,73	0,79	—	Fachinger Wasser 500—1000 ccm
	0,72	0,78	—	do.
	0,57	0,59	—	do.
	0,47	0,59	—	do.
	0,95	1,09	—	do.
	0,36	0,77	—	do.
	0,69	0,93	—	do.

Bei konstanter, purinfreier Diät machte B. Laquer eine Untersuchung:

0,248	0,207	0,340	Fachinger Wasser 700 ccm + 15 g Natr. bicarb.

Wir selbst verfügen über 5 Beobachtungen, sämtlich in anfallsfreier Zeit, in typischen Gichtfällen. Vier der Patienten standen unter purinfreier Diät, der fünfte erhielt daneben täglich 400 g Ochsenfleisch (Rohgewicht). Jede Zahl ist ein Mittelwert von 3—6 Tagen.

No.	Ausgangswert der Harnsäure	Beeinflußter Harnsäurewert	Droge bezw. Mineralwasser
1.	0,309	0,366	1000 ccm Marienbader Kreuzbrunnen
2.	0,388	0,329	1000 ccm Fachinger
3.	0,581	0,578	1000 ccm do.
4.	0,468	0,444	1000 ccm Vichy Grande Grille
5.	0,601	0,588	1000 ccm do.

Man sieht, die Ausschläge sind nicht gleichmäßig; sie weichen sogar erheblicher untereinander ab, als die Werte bei Gesunden (cf. S. 571). Die Gründe sind auch hier noch unklar.

Soweit man aus den wenigen und zum Teil wegen ungenügender Nahrungskontrolle mangelhaften Versuchen schließen kann, scheinen die Autoren Recht zu haben, die die harnsäureaustreibende Kraft der Alkalien bei Gichtkranken als gering bezeichnen. Es ist ohne Zweifel ein wichtiges Erfordernis, daß derartige Untersuchungen, unter strengster Berücksichtigung der inzwischen gewonnenen Erfahrungen über den Anteil der Nahrung an der Harnsäureproduktion, auf breiter Grundlage vervollständigt werden.

Bei Nephrolithiasis scheinen Alkalien manchmal die Harnsäure-Ausfuhr wesentlich zu steigern; es scheint demnach, als ob wirklich abgelagerte Harnsäure durch die Lösungskraft, die man dem Harn verleiht, in den Harnwegen vom Urin aufgenommen und herausgetragen werden könne. Schon Determeyer und Büttner (32) erwähnen einen solchen Fall: Harnsäure unbeeinflußt: 0,512 g im Tagesmittel; bei täglich 700 g Salzbrunner Oberbrunnen: 0,611 g, also ein beträchtliches Plus. Es ist nicht wahrscheinlich, daß eine solche Vermehrung, für die sich auch in der folgenden Tabelle Beispiele finden, durch Beeinflussung echter Stoffwechselvorgänge oder durch Ausschwemmung von Harnsäure aus dem Blute erklärt werden kann. Wir haben gar keinen Anlaß, bei Nephrolithiasis an eine Harnsäureretention im Blut und in den Geweben zu denken — es müßte denn sein, daß Komplikation mit Gicht, einer vollständig anderen Krankheit, vorliegt. Einige der verzeichneten Ausschläge sind weit größer, als in der Normaltabelle (S. 571).

Die folgende Tabelle bezieht sich auf zweifellose harnsaure Nephrolithiasis (von Noorden), sämtlich bei purinfreier Diät.

No.	Vor dem Mineralwasser (4 Tage)	Während der ersten 8 Tage der Mineralwasserkur	Mineralwasser	Kohlensaures Alkali (inkl. Erden)
1.	0,562	0,581	1 l Fachinger	4,8 g
2.	0,600	0,666	1 l Driburger Caspar-Heinrich-Quelle	1,3 g
3.	0,481	0,553	1 l Fachinger	4,8 g
4.	0,500	0,511	1 l do.	4,8 g
5.	0,498	0,480	1 l do.	4,8 g
6.	0,568	0,539	1 l Vichy Grande Grille	5,9 g

Die praktische Erfahrung scheint uns der Annahme Recht zu geben, daß Harnsäure-Konkremente durch alkalische Mineralwassertherapie verkleinert oder gelöst werden können. Man sieht oft einer solchen Kur den Abgang reichlicher Konkremente auf dem Fuße folgen — wohl eine Folge von Zerbröckelung oder Verkleinerung der Konkremente. Nicht immer ist dies der Fall; oft ist eine derartige Therapie ganz ergebnislos. Auch nicht immer ist vermehrte Harnsäure-Ausscheidung ihre Folge (cf. Tabelle). Auch hier reicht das vorliegende Material für ein abschließendes Urteil bei weitem nicht aus.

b) Kochsalzhaltige Wässer.

Ob Mineralwässer, deren wichtigster fester Bestandteil Kochsalz, auf die Harnsäure-Ausscheidung einwirken, ist in früherer Zeit überhaupt nicht untersucht worden, obwohl einige dieser Quellen, z. B. die Homburger Elisabethquelle, seit mehr als einem Jahrhundert sich einen hervorragenden Namen für die Behandlung der Gicht bei den Praktikern erworben haben. Zufällige Beobachtungen veranlaßten uns vor einer Reihe von Jahren, der Frage näher zu treten. In allen hier erwähnten Fällen war für gleichmäßige Nahrungszufuhr peinlichst gesorgt. Alle Zahlen bedeuten Mittelwerte aus mehreren Tagen.

Beobachter	Welcher Brunnen?	Vorperiode	Brunnenperiode	Nachperiode	Bemerkungen
Dapper und von Noorden (31)	Kissinger Bitterwasser	1,0	1,2	—	Adipositas; zwei Jahre später Gichtanfall.
Dieselben	Kissinger Rakoczy	0,47	0,52	—	Alkoholism. chron. mit chronischem Magenkatarrh.
Dieselben	desgl.	1,4	1,54 (später 1,2)	1,4	Gesunder mit dauernd hoher Harnsäurezahl.
H. Leber (32)	Homburger Elisabethbr.	1,11	1,29	1,03	Gesund.
Derselbe	desgl.	0,94	0,94	—	Gesund.
von Noorden	desgl.	0,403	0,44	—	Nephritis chron. mit sehr gleichmäßig. Schlackenexport (N. zwischen 12,1 und 13,86); purinfreie Kost.
Derselbe	desgl.	0,53	0,49	—	Ders. Fall, ein Jahr später: purinfreie Kost + 150 g Fleisch (Rohgewicht).
W. Bain und W. Edgecombe (29)	Kissinger Rakoczy	0,46	0,44	0,54	Gesund.
Dieselben	Mild Montpellier	0,68	0,66	—	Gesund (5,2 g ClNa im Ltr.)
von Noorden u. Dapper (31)	Homburger Elisabethq.	0,30	0,37	0,31	Gicht.
Dieselben	desgl.	0,57	0,76	0,70	Gicht.

Obwohl die Zahl der Beobachtungen nicht sehr groß ist, und obwohl sich an der einen oder anderen eine gewisse Kritik üben läßt, sehen wir alles in allem einen bemerkenswerten Unterschied gegenüber der früheren Tabelle über Alkaliwirkung: mit wenigen Ausnahmen steigt die Harnsäure unter dem Einfluß des salinischen Mineralwassers an, zum Teil recht beträchtlich; vor allem ist dies auch bei der Gicht der Fall. Die Beobachtung, wo der Harnsäurezuwachs am stärksten war, haben wir in der Tabelle nicht mit aufgenommen; sie soll hier kurz erwähnt werden.

Der 50jährige Patient war seit Monaten niemals ganz frei von gichtischen Beschwerden; kleine Anschwellungen kamen und gingen; nie fieberhafte Temperatursteigerungen. Die Diät war dauernd purinfrei, unter täglicher Beigabe von 150 g Rindfleisch (Rohgewicht).

1. Periode: Tägliches Getränk 800 ccm Fachinger Wasser; Harnsäure (im Mittel von 6 Tagen): 0,51 g.
2. Periode: Ersatz des Fachinger Wassers durch gleiche Mengen des Homburger Elisabethbrunnens; Harnsäure (im Mittel von 11 Tagen): 0,68 g.
3. Periode: Wie 1. Periode; Harnsäure (im Mittel von 6 Tagen): 0,55 g.

Es wurden also gegenüber einer durchschnittlichen Ausscheidung von 0,53 g (in Vor- und Nachperiode) in der 2. Periode täglich 0,15 g, oder insgesamt 1,65 g Harnsäure mehr hinausgeführt.

Ueber die Art, wie die salinischen Mineralwässer diese Wirkung entfalten, lassen sich nicht einmal Vermutungen aussprechen. Die Frage muß aber — losgelöst von allem theoretischen Beiwerk — vom rein praktischen Standpunkte aus noch weiter geprüft werden, da ja schon die kleine Tabelle zeigt, daß auch entgegengesetzte Ausschläge vorkommen.

Anders als bei Gicht stellte sich das Resultat bei harnsauren Nierenkonkrementen. Hier wurde nur einmal eine ganz geringe Steigerung des Harnsäureexports durch salinisches Mineralwasser veranlaßt, während in den übrigen Fällen im Gegensatz zu den alkalischen Mineralwässern (cf. S. 573) eher eine kleine Harnsäure-Verminderung eintrat.

D. N-freie Substanzen.

Ueber die N-freien Substanzen ist an dieser Stelle nicht viel zu berichten, um so mehr als manches, was hierher gehört, schon anderen Ortes abgehandelt worden ist, z. B. der Einfluß von Alkalien auf die Säuren der Azetonkörperreihe bei Diabetikern (conf. S. 83).

1. Glykosurie.

Theoretische Erwägungen über die Erleichterung der Oxydationsprozesse in alkalischen Lösungen (conf. S. 555) und die zweifellosen praktischen Erfolge der Behandlung an Badeorten mit alkalischen

Wässern lenkten immer aufs neue die Aufmerksamkeit auf die Beeinflussung der diabetischen Glykosurie durch Alkalien und alkalische Wässer. Unter Berücksichtigung der ganzen älteren Literatur kam E. Külz (33) zu dem Resultat, daß das Karlsbader Mineralwasser die Glykosurie nicht vermindere. Wenn auch für einzelne Fälle sich während des Gebrauchs von Karlsbader, Neuenahrer, Vichy-Quellen u. A. ein deutliches Zurückgehen der Zuckerausscheidung ergab, das kaum anders als eine Folge der Mineralwassertherapie gedeutet werden konnte [J. Seegen, J. Glax, C. von Noorden, Lenné u. A. (34)], bilden die Versager unter den Experimenten doch die überwiegende Mehrzahl; und zwar sind es gerade die besten, d. h. unter den gleichmäßigsten diätetischen und sonstigen Bedingungen angestellten Beobachtungen, die am sichersten dieses negative Resultat ergeben. Die neueren Autoren, die alle mitwirkenden Faktoren — vor allem nicht nur die Kohlenhydrat-, sondern auch die so wichtige Eiweißzufuhr bei der Ernährung mitberücksichtigen, sind vollkommen einig darüber [F. Hirschfeld, J. v. Mering, B. Naunyn, C. v. Noorden (35)]. An der v. Noordenschen Privatklinik wurden mit den verschiedensten alkalischen und nichtalkalischen Mineralwässern, unter Innehaltung absolut gleicher Diät und Lebensweise, Jahre hindurch zahlreiche Untersuchungen angestellt. Mit ganz verschwindenden Ausnahmen nahm die Zuckerausscheidung keinen anderen Gang, als ohne das Mineralwasser auch zu erwarten gewesen wäre. Dieses einförmige Material hier vorzulegen hat um so weniger Zweck, als hierüber keine Meinungsverschiedenheit mehr besteht.

Den gleichen negativen Erfolg haben große Dosen von Alkali (gewöhnlich $NaHCO_3$, zwischen 10 und 40 g, und mehr am Tage). Die zahlreichen Arbeiten über die Beeinflussung der diabetischen Azidosis durch Alkalien enthalten einwandsfreie Belege dafür [u. A. bei Wolpe, E. Stadelmann, W. Weintraud, A. Magnus-Levy, L. Mohr und A. Loeb usw. (36)]. v. Noorden sah auf seiner Klinik, unter den denkbar günstigsten Beobachtungsverhältnissen, zwar durch große Natrongaben gelegentlich kleine und kurzdauernde, d. h. 1—2tägige Schwankungen der Glykosurie eintreten, niemals aber eine ins Gewicht fallende oder gar nachhaltige Wirkung.

Dennoch wird niemand, der offenen Blickes Tatsachen zu würdigen weiß, an der günstigen Beeinflussung der diabetischen Erkrankung durch Kuren in Karlsbad, Marienbad, Neuenahr, Tarasp, Vichy usw. zweifeln. Viele Faktoren wirken dabei zusammen. Sie zu besprechen ist hier nicht der Platz; dies gehört in die klinischen Lehrbücher und hat mit der Erörterung über den Einfluß von Mineralwässern auf Stoffwechselvorgänge nichts mehr zu tun. An geheimnisvolle Kräfte, die nur an der Quelle, aber nicht in dem auf Flaschen gefüllten uud zum Versand kommenden Wasser, in Tätigkeit sind, brauchen wir nicht zu glauben. Besprechungen der klinisch-therapeutischen Gesichtspunkte, die hier in Frage stehen, finden sich bei v. Mering, B. Naunyn und namentlich bei v. Noorden (37).

2. Oxalsäureausscheidung.

Ohne in die Frage der Oxalurie einzutreten (cf. S. 490), erwähnen wir hier kurz einige Oxalsäurebestimmungen, die über den Einfluß von Mineralwässern oder ihren Bestandteilen auf die Ausscheidung der Säure ausgeführt werden. 2 g $MgSO_4$ erhöhten die Ausscheidung ein wenig, von 0,0124 g pro die auf 0,0176 g [G. Klemperer (12)]. H. Kisch (38) ließ die Oxalsäure mehrfach beim Gebrauch des Marienbader Kreuzbrunnens quantitativ feststellen; man fand im Liter Harn:

vorher	nachher
5,8 mg	1,6 mg
11,7 „	6,4 „
11,3 „	8,9 „
6,3 „	9,7 „

Ein Rückblick auf dieses Kapitel zeigt wie dürftig und oberflächlich unsere Kenntnisse über die Beeinflussung von Stoffwechselvorgängen durch Mineralwässer noch sind. Fast alle Beobachtungen sind lückenhaft. Wirklich durchgearbeitet sind nur einzelne Fragen. Andererseits ergibt sich doch, daß eine große Reihe von Aufgaben da sind, deren methodische Bearbeitung eine gute Ausbeute verspricht — vielleicht zunächst mehr für die Gewinnung besserer praktisch-therapeutischer Indikation, als für die Vertiefung unseres Einblicks in die eigentlichen Stoffwechselvorgänge.

Literatur.

1. Glax, Balneologie. Stuttgart 1897—1900.
2. R. Magnus, Ueber Diurese; Vergleich der diuretischen Wirkung isotonischer Salzlösungen. Experim. Arch. **44**. 396. 1900. — Loewi, Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Nierenfunktion. Experim. Arch. **48**. 410. 1902. **50**. 326. 1903. **53**. 15 u. 33. 1905.
3. B. Schöndorff, Ueber den Einfluß des Wassertrinkens auf die Ausscheidung der Harnsäure. Dissert. Bonn 1890. (Vergl. auch Band I. S. 130.)
4. Mohr, Ueber das Ausscheidungsvermögen der kranken Niere. Zt. klin. M. **51**. 331. 1903.
5. v. Noorden, Zur Behandlung der harnsauren Nierenkonkremente. XIV. Kongr. inn. Med. S. 308. Wiesbaden **1896**. — Strauß, Ueber die Einwirkung kohlensauren Kalkes auf den menschlichen Stoffwechsel. Zt. klin. M. **31**. 492. 1897. Herxheimer, Ueber die therapeutische Verwendung des Kalkbrotes. B. klin. W. **1897**. Nr. 20.
6. Neuberg und Albu, Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels. Berlin **1906**.
7. Stadelmann, Einfluß der Alkalien auf den menschlichen Stoffwechsel. Stuttgart 1890.
7a. Magnus-Levy, Untersuchungen über Azidosis im Diabetes mellitus. Experim. Arch. **45**. 389. 1901. — Gerhardt u. Schlesinger, Ueber Kalk- und Magnesiaausscheidung bei Diabetes. Experim. Arch. **42**. 83. 1899. — Stadelmann, Ueber die Ursachen der pathologischen Ammoniakausscheidung beim Diabetes mellitus. Experim. Arch. **17**. 419. 1883.

8. Klemperer. Beitrag zur Erklärung harnsaurer Niederschläge im Urin. Zt. diät. Ther. **5**. 48. 1901.

9. Auerbach und Friedenthal, Ueber die Reaktion des menschlichen Harns. Engelmanns Arch. **1903**. 397.

10. Rüdel, Einfluß der Diurese auf die Reaktion des Harns. Experim. Arch. **30**. 41. 1892.

11. Haußmann, Ueber die Säureausfuhr im Harn. Zt. klin. M. **30**. 350. 1896.

12. Klemperer, Behandlung der Nierensteinkrankheit. Ther. Gegenw. **1904**. 337.

13. Quincke, Ueber einige Bedingungen der alkalischen Reaktion des Harns. Zt. klin. M. **7**. Suppl. 22. 1884. — Görges, Ueber die unter physiologischen Bedingungen eintretende Alkaleszenz des Harns. Experim. Arch. **11**. 156. 1887. — Sticker u. Hübner, Wechselbeziehungen zwischen Sekreten und Exkreten. Zt. klin. M. **12**. 114. 1887. — Ringstedt, Studien über die Azidität des Menschenharns. Maly Tch. **1890**. 196.

14. Pfeiffer, Zur Aetiologie und Therapie der harnsauren Steine. V. Kongr. inn. Med. **1886**. 444. — Derselbe, Harnsäureausscheidung und Harnsäurelösung. VII. Kongr. inn. Med. **1888**. 327.

15. Posner und Goldenberg, Zur Auflösung harnsaurer Konkretionen. Zt. klin. Med. **13**. 580. 1888.

16. Schreiber und Zaudy, Zur Wirkung der Offenbacher Kaiser Friedrich-Quelle. Zt. diät. Ther. **2**. 136. 1898. — L. Fürst, Ueber die harnsäurelösende Wirkung von Mineralwasserharnen. D. Medizinal-Ztg. **1893**. 203 u. 213. — Determeyer und Büttner, Zur Theorie der harnsauren Diathese. D. med. W. **1901**. Nr. 21.

17. His und Paul, Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Verhalten der Harnsäure und ihrer Salze in Lösungen. Zt. phys. Ch. **31**. 1 u. 64. 1900. — — His, Die harnsauren Ablagerungen des Körpers und die Mittel zu ihrer Lösung. Ther. Gegenw. **1901**. 434.

18. v. Noorden, Ueber die Beeinflussung der Harnreaktion zu therapeutischen Zwecken. M. med. W. **1888**. Nr. 39.

19. Zerner, Ueber die chemischen Bedingungen für die Bildung von Harnsäuresedimenten. Wien. klin. W. **1893**. Nr. 15. — Ritter, Ueber die Bedingungen für die Entstehung harnsaurer Konkremente. M. med. W. **1895**. Nr. 18. Dasselbe (ausführlicher). Zt. Biol. **35**. 155. 1897.

20. Kisch, Die Rudolfsquelle in Marienbad. Ther. Monatsh. **1903**. 249. — Heim. Ueber den Wert und die therapeutische Wirkung der alkalisch-erdigen Quellen. D. Aerzte-Ztg. **1903**. Nr. 23.

21. Burchard, Ueber den Einfluß des kohlensauren, bezw. zitronensauren Natrons auf den Stoffwechsel, in E. Stadelmann's Der Einfluß der Alkalien. S. 3. Stuttgart 1890.

22. Haig, Uric acid as a factor in the causation of disease. III. Ed. London 1896.

23. Conf. Lit. Nr. 22.

24. Dapper, Einfluß der Kochsalzquellen auf den Stoffwechsel. Zt. klin. M. **30**. 395. 1896.

25. Herrmann, Ueber die Abhängigkeit der Harnsäureausscheidung von Nahrungs- und Genußmitteln. D. Arch. klin. Med. **43**. 273. 1888. — Laquer, Ausscheidungsverhältnisse der Alloxurkörper im Harn. XIV. Kong. inn. Med. 330. **1896**. — Salkowski, Ueber die Größe der Harnausscheidung. Virchows Arch. **117**. 570. 1889. — Kemptner, Hagentorn, bei E. Stadelmann, Lit. Nr. 7. — Gorsky, Ueber den Einfluß des Lithiumkarbonats auf den Stoffwechsel. Maly Tch. **1890**. 346. (Ref. über Petersburger Dissertation.)

26. Gilardoni, Einfluß des alkalischen Mineralwassers auf Stickstoff- und Harnsäureausscheidung. Ther. Mon. **1904**. 69.
27. Ludwig, Ueber den Einfluß des Karlsbader Wassers auf den Stoffwechsel. Ctb. inn. Med. **1896**. Nr. 46.
28. Brandenburg, Beitrag zur Wirkung von Bestandteilen des Karlsbader Wassers. Ther. Mon. **1899**. 633.
29. Bain and Edgecombe, The physiolog. effect of certain mineral waters on the blood and on the excretion of uric acid. Journ. of Phys. **1898**. 499.
30. Leva, Ueber die Einwirkung des Tarasper Wassers auf den Stoffwechsel. B. klin. W. **1894**. Nr. 11.
31. Laquer, Einfluß der Emser Quellen auf die Harnsäureausscheidung. B. klin. W. **1903**. 586. — Dapper, in v. Noorden's Samml. klin. Abhandl. H. 5. Berlin 1904. — v. Noorden, Clinical treatises on the diseases of metabolism and nutrition. Vol. V. New York 1904.
32. Determeyer und Büttner, Zur Theorie der harnsauren Diathese. D. med. W. **1901**. 336. — Leber, Zur Physiologie und Pathologie der Harnsäureausscheidung. B. klin. W. **1897**. 956.
33. Külz, Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus. **1**. 31. 1874. Marburg.
34. Seegen, Der Diabetes mellitus. 3. Aufl. Berlin 1893. — Glax, Lehrbuch der Balneologie. Stuttgart 1900. — v. Noorden, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. 3. Aufl. Berlin 1901. — Lenné, Wesen, Ursache und Behandlung der Zuckerkrankheit. Berlin 1898.
35. Hirschfeld, Die Zuckerkrankheit. Leipzig 1902. — v. Mering, Behandlung des Diabetes mellitus in Pentzoldt-Stintzing's Handb. der spez. Therapie. **2**. 1897. 2. Aufl. — Naunyn, Diabetes mellitus, in Nothnagel's Handb. der spez. Path. u. Ther. **7**. Wien 1901. — v. Noorden, l. c. Anm. 34.
36. Literatur s. im Kapitel I dieses Bandes (Diabetes mellitus).
37. v. Noorden, Lit. Nr. 34.
38. Kisch, Ueber den Einfluß der Trinkkur mit alkalischen Mineralwässern auf die Oxalsäureausscheidung im Harn. Ther. Mon. **1896**. 138.
39. Magnus-Levy, Ueber Gicht. Zt. klin. M. **36**. 353. 1898.
40. His, Die Ausscheidung von Harnsäure im Urin der Gichtkranken. D. Arch. klin. Med. **65**. 186. 1900.
41. Pfeiffer, Die Behandlung der Gicht, in Stintzing-Pentzoldt's Handb. der spez. Ther. **2**. 37. 1897 (2. Aufl.).

Dreizehntes Kapitel.

Die Wirkung der Bäder auf den Stoffwechsel.

Von

Max Matthes (Cöln).

Die Wirkung der Bäder auf den Stoffwechsel Gesunder und Kranker ist eine komplizierte und von verschiedenen Faktoren bedingte.

Jede Badeprozedur übt zunächst einen mehr oder minder intensiven sensiblen Reiz aus, da sie das Medium, in dem wir zu leben gewöhnt sind, ändert. Dieser sensible Reiz setzt sich aus verschiedenen, mitunter in ihren Folgen entgegengesetzt wirkenden Reizqualitäten zusammen, nämlich dem Temperaturreiz bei different temperierten Bädern, dem mechanischen und dem chemischen Reiz des Wassers. Die beiden letztgenannten Reize, die an sich nicht sehr bedeutend sind, werden bekanntlich in der praktischen Anwendung der Bäder absichtlich verstärkt, (Abreibungen, Abklatschungen, Zusätze von reizenden Substanzen wie Senfmehl oder Beimengung von Gasen) und können dann von erheblicher Wirkung sein. Außer durch den sensiblen Reiz wirken different temperierte Bäder direkt durch wirkliche Störung des Wärmegleichgewichtes durch Wärmeentziehung beziehentlich durch Wärmestauung oder -Zufuhr.

Endlich kommt für die Beeinflussung des Stoffwechsels und zwar in sehr erheblichem Maße die durch die Badeprozeduren ausgelöste Muskeltätigkeit in Betracht.

Es ist klar, daß sich die Wirkung dieser verschiedenen Faktoren experimentell nur schwer trennen läßt und tatsächlich sind über den Anteil der einzelnen Komponenten an der Wirkung auf den Stoffwechsel hartnäckige Kontroversen geführt worden.

In großen Zügen sind die einschlägigen Fragen in diesem Handbuch Bd. I, S. 265ff. bereits von Magnus-Levy erörtert worden. Es wird daher zwar auf diese Auseinandersetzungen vielfach verwiesen werden können,

immerhin aber bedarf die Wirkung der Bäder auf den Stoffwechsel wegen des ausgesprochen praktischen Interesses einer zusammenfassenden Darstellung, die im folgenden gegeben werden soll.

Man kann die Bäder zweckmäßig nach ihrer Temperatur einteilen in solche, die indifferent warm sind, laue Bäder und solche, deren Temperatur unter oder über der Indifferenztemperatur liegt, kalte und heiße Bäder.

Die Indifferenzzone ist individuell etwas verschieden. Wick (1) gibt dieselbe zu 34,8—36,4° C. und ebenso Kisch (2) zu 35—37°, während ältere Autoren z. B. Leichtenstern (3) und Rieß (4) nur 34° C. dafür annehmen. Die durchschnittliche Hauttemperatur bei 20—25° C. Lufttemperatur beträgt nach dem letzten Untersucher Oehler (5) 34,1° C.

Es mag zunächst die Wirkung kühler und kalter Bäder besprochen werden.

I. Kalte Bäder.

Der homoiotherme Organismus kann bekanntlich seine Eigenwärme gegen Temperaturangriffe auf zwei Arten verteidigen, nämlich durch Beschränkung bezw. Vermehrung der Wärmeabgabe — physikalische Regulation—, ferner durch eine Aenderung seines Stoffwechsels durch eine Erhöhung der Wärmeproduktion — chemische Regulation.

Die physikalische Regulation erfolgt durch eine Aenderung des Zustandes der Haut. Bei Kälteangriffen kontrahieren sich alle kontraktilen Elemente derselben, sie wird blutärmer. Ihre Wärmeleitung und Strahlung, sowie ihre Wasserverdunstung werden herabgesetzt. Diese Regulation tritt meist schon in Tätigkeit, ehe von einem stärkeren Temperaturausgleich zwischen der Haut und dem umgebenden Medium die Rede sein kann, sie ist in erster Linie als Folge des sensiblen Temperaturreizes anzusehen. Sie hält auch nicht unbeschränkt lange Zeit an. Im Gegenteil, sowohl bei dauernder Kältewirkung als besonders nach Beendigung derselben wird die Anämie der Haut in der Regel von einer Hyperämie abgelöst und damit die Haut wieder erwärmt. Die Hyperämie bei dauernder Kältewirkung kommt praktisch kaum in Betracht, wir sehen sie z. B. unter einem Eisbeutel auftreten, dagegen ist die sekundäre Hyperämie nach Aufhören der Kältewirkung deswegen wichtig, weil sie in praxi stets angestrebt und oft künstlich vorzeitig herbeigeführt wird. Man bezeichnet in der Hydrotherapie diese sekundäre Hyperämie bekanntlich als Reaktion. Ihr Eintreten ist gleichbedeutend mit einer Erhöhung der Wärmeabgabe, sie beendet also die physikalisch mögliche Regulation. Künstlich frühzeitig unter Durchbrechung der physikalischen Regulation läßt sie sich durch anderweitige dem Temperaturreiz noch hinzugefügte Reize herbeiführen. So rötet z. B. gleichzeitiges Frottieren die Haut vorzeitig, ebenso chemische Reizmittel oder der Zusatz von Kohlensäure oder anderen Gasarten zum Wasser. Es scheint mir demnach wichtig bei unseren Auseinandersetzungen von vornherein zu betonen, daß bei kalten Badeprozeduren es sich meist

um nur kurzdauernde Kälteangriffe und die diesen folgende Reaktion handelt, daß auf sie also nicht ohne Weiteres die Resultate experimenteller Arbeiten übertragen werden können, die längere Zeiträume in Betracht ziehen und die Reaktion nicht berücksichtigen. Ebenso ist hervorzuheben, daß zwischen Mensch und Tier grade in Beziehung auf das Verhalten gegen kühle Temperaturen insofern ein erheblicher Unterschied besteht, als der Mensch eben nicht nur natürlich physikalisch und chemisch regulieren kann, sondern für gewöhnlich auch künstlich durch seine Bekleidung. Der Mensch pflegt sich so zu kleiden, daß sein Wärmeverlust dem entspricht, welchen er in nacktem Zustande bei einer Aussentemperatur von 33° C. erleiden würde [Rubner (6)]. Der Mensch ist also gewöhnt unter anderen Bedingungen als das Versuchstier zu leben [ausführliche Literatur bei A. Löwy (7) und Johannson (8)].

Die Frage, in welcher Breite der Mensch gegen Kälteangriffe physikalisch regulieren kann, wann und in welchem Umfang die chemische Regulation, also die Veränderung des Stoffwechsels, einsetzt, hat von je eine verschiedene Beurteilung erfahren. Ich übergehe die alten Kontroversen zwischen Liebermeister, Senator, Jürgensen und Winternitz, aber auch noch in neuerer Zeit ist die Beurteilung der sekundären Muskeltätigkeit des Kältezitterns Gegenstand der Meinungsverschiedenheit.

Speck (10), sowie A. Löwy und später Johannson fanden mit den nur Stichproben der Atmung untersuchenden, also nur kurze Zeiträume berücksichtigenden Methoden, daß jede chemische Regulation von Muskelbewegungen begleitet bezw. hervorgerufen werde. Schlossen ihre Versuchspersonen mit Aufbietung von großer Willenskraft jede Zitter- und andere Bewegung aus, so wurde nur physikalisch reguliert. Löwy schreibt z. B.: „Das tatsächlich sicher Gestellte der Regulierung der Körperwärme beim Menschen würde darin bestehen, daß auf den Kältereiz als erstes eine Kontraktion der Haut und ihrer Gefäße eintritt, die durch Beschränkung der Wärmeabgabe eine bei nur geringer Wärmeentziehung vollkommene, bei starker aber unvollkommene Kompensation bewirkt. Aenderungen der Produktion können sich hinzugesellen, sie beruhen auf tonischer oder klonischer Muskelkontraktion, d. h. Muskelspannungen oder Zitterbewegungen, die unwillkürlich oder selbst gegen den Willen, wie bei anderen Reizen, so auch hier bei starker Kältewirkung auftreten. Ihre Wichtigkeit als wärmeregulierendes Mittel ist beim Menschen weit hinter der Haut zurückstehend." Auch der letzte Untersucher, der die Respirationsverhältnisse nach längerer Dauer der Bäder mit dem Geppert-Zuntz'schen Apparat untersuchte, Riethus (11), kam zu einem negativen Ergebnis. Er verwendete Bäder, die in einem Zeitraum von 10 Minuten von 35 auf 27,5 abgekühlt wurden und fand, daß der respiratorische Gaswechsel des gesunden, ruhenden Menschen schon eine halbe Stunde nach einem solchen Bade sich durchaus in mittleren Grenzen hält. Auch der respiratorische Quotient blieb unverändert. Rubner dagegen und neuerdings auch Babák (12) meinen durch Untersuchungen mit dem Rubner'schen Kalorimeter und Respirationsapparat,

der fortlaufend zu untersuchen gestattet, sich überzeugt zu haben, daß nicht nur beim Tier, sondern auch beim Menschen eine vom Zittern und sonstigen Bewegungen unabhängige chemische Regulation angenommen werden müsse.

Für die klinische Betrachtung der Frage ist dieser Gegensatz der Meinungen belanglos, denn Rubner und namentlich Babák (9) haben mit Recht ihren Gegnern den Einwand gemacht, daß die Versuche mit erzwungener, absoluter Bewegungslosigkeit unnatürliche, in praxi nie eintretende seien. Zudem sei es denkbar, daß ein intelligenter Mensch durch intensive Tätigkeit seines Willens, die ohne sichtbare Bewegungen auftretenden Mehrzersetzungen im Muskel — den thermischen Muskelreflex — wenigstens eine Zeitlang unterdrücken könne. Babák vergleicht sogar den Zustand der mit intensiver Willensanspannung ruhig gehaltenen Muskulatur direkt mit dem bei Curare-Vergiftung oder nach Durchtrennung des Rückenmarks.

In praxi ergibt sich also, darin besteht auch Uebereinstimmung, daß unter natürlichen Bedingungen, d. h. also, wenn nicht etwa körperliche, absolute Ruhe erzwungen wird, auch der Mensch tatsächlich bei Kälteangriffen die Wärmeproduktion steigert.

Für den Umfang, in dem das geschieht, kommen verschiedene Momente in Frage. Zunächst hängt die Größe der Wärmeabgabe und damit auch der chemischen Regulation von der Körpergröße und der durch sie bedingten verschiedenen Oberflächenentwicklung zusammen. Rubner hat sogar die Wärmeabgabe direkt als eine Funktion der Körperoberfläche betrachtet und eine Konstante für den Quadratmeter Oberfläche berechnet, die auch für den wachsenden Organismns giltig sein soll, aber allerdings bei verschiedenen Tierarten verschieden ist. Von anderer Seite ist dem widersprochen. Ich verweise für die nähere Diskussion dieser Frage auf Bd. I dieses Lehrbuches, S. 281. Außer von der Körpergröße hängt, wie Rubner am Tier klar zeigen konnte, das Einsetzen der chemischen Regulation auch von dem Ernährungszustand und der jeweiligen Fütterung ab. Ein namentlich mit Eiweiß abundant gefüttertes Tier vermag größere Wärmeverluste physikalisch auszugleichen als ein Hungertier. Rubner hat zur Klarstellung dieser Verhältnisse den Begriff und Ausdruck des minimalsten Wärmebedarfes geprägt. Er versteht darunter die für jeden Körperzustand und jede Temperatur gegebene bestimmte Größe des Wärmeverlustes, die unter allen Umständen durch Wärmeproduktion gedeckt werden muß. Beträgt die Wärmeproduktion z. B. bei einem abundant gefütterten Thier mehr als der minimalste Wärmebedarf, so ist sie innerhalb gewisser Grenzen unabhängig von der Temperatur, d. h. sie sinkt nicht beim Steigen der Umgebungstemperatur und sie vermehrt sich beim Sinken derselben nicht, solange ihre Größe über dem Grenzwert der minimalsten Wärmeproduktion für die erreichte eigene Temperatur steht.

Für den Menschen gilt selbstverständlich der Satz, daß die Breite der physikalischen Regulation vom Ernährungszustand abhängig ist, gleichfalls,

man kann aber zweckmäßiger und einfacher zur Charakterisierung der tatsächlichen Verhältnisse an die Stelle des Begriffes des minimalsten Wärmebedarfes nach Rubners Vorgang den der Behaglichkeitsgrenze setzen. Solange sich der Mensch innerhalb der Behaglichkeitsgrenze (sie liegt nach Rubner für den bekleideten Menschen z. B. zwischen 15—26° C) bewegt, reguliert er ausschließlich physikalisch. Wird diese Grenze nach unten überschritten, so verschafft sich der in seinen Handlungen freie Mensch unter allen Umständen Muskelarbeit — es tritt ein zwingender Bewegungsdrang ein — und damit wird eine so ausgiebige Quelle der Wärmeproduktion eröffnet, daß selbst eine durch einen eventuellen Nachlaß der physikalischen Regulation bedingte Wärmemehrabgabe kompensiert werden kann. Bei kühleren Badeprozeduren tritt diese Zunahme der Wärmeproduktion regelmäßig ein und zwar wird die Steigerung eine ganz erhebliche.

Das haben bereits die alten berühmten kalorimetrischen Untersuchungen Liebermeister's (13) ergeben. Liebermeister schreibt: „Wenn wir bei einem gesunden und nicht ungewöhnlich fettreichen Menschen den Wärmeverlust betrachten, der bei einem Bade von etwa 15—25 Minuten stattfindet, so ergibt sich, daß im Bade von 40° C der Wärmeverlust ungefähr dem normalen mittleren Wärmeverlust entspricht, im Bade von 30° C beträgt er schon das Doppelte, im Bade von 25° C mehr als das Dreifache, im Bade von 20° C mehr als das Fünffache des normalen mittleren Wärmeverlustes."

Liebermeister hat bekanntlich das Bad selbst als Kalorimeter benutzt und durch gleichzeitige Bestimmung der Körpertemperatur die Wärmeproduktion gefunden. Seine Zahlen sind etwas zu hoch. Die Indifferenztemperatur beträgt z. B. nicht 40° C, sondern, wie oben angegeben, nur etwa 35° C; aber immerhin geben sie einen guten Anhalt, und Rubner (14) hat vor einigen Jahren aus den Liebermeister'schen Zahlen folgende Tabelle für eine Stunde berechnet:

Temperatur des Bades in Celsius	Wärmeprodukt. in Kalorien	Wärmeprodukt. +18 Kalorien für die Wärmeabgabe durch Atmung	Wärmeprodukt. nach Abzug von 91 Kal., welche ein Mann von 60 kg normal produziert	Absoluter Grad der Abkühlung im Bade	Mehrzersetzung im Bad in Gramm Fett ausgedrückt	Nachwirkung des Bades in Gramm Fett	Summe der Wirkung und Nachwirkung in Gramm Fett
15	480	498	407	81	43	9	52
20	370	388	297	57	31	6	37
25	240	258	167	34	18	4	22
30	150	168	77	12	8	1	9
35	80	98	7	0	0,7	0	0,7

Für ein Bad von einer halben oder viertel Stunde sind die Werte für die Erhöhung der Wärmeproduktion u. s. w. zu halbieren. Der Abkühlungswert bleibt, wenn die Bäder nicht kürzer als eine viertel Stunde dauern, derselbe.

Die Messungen der Körpertemperatur hatten Liebermeister schon zu dem Satze geführt: „daß bei Einwirkung kalten Wassers auf die

Körperoberfläche eines gesunden und unter sonst normalen Verhältnissen sich befindenden Menschen während mäßiger Dauer dieser Einwirkung sich die Körpertemperatur niemals erniedrigt, in vielen Fällen sich sogar meist etwas erhöht", daß also gewissermaßen der Wärmeverlust zunächst etwas überkompensiert werden kann. Nach einem kühlen Bade von nicht zu exzessiv niedriger Temperatur und nicht zu langer Dauer folgt, wie gleichfalls Liebermeister schon feststellt ein Zeitraum, in dem die Körpertemperatur etwas niedriger ist als vor dem Bade, und diesen Zeitraum bezeichnen die älteren Autoren, z. B. Jürgensen (15) als den der primären Nachwirkung. Die Abkühlung des Körpers kann natürlich dabei eine Folge der „hydriatischen Reaktion": des Versagens der physikalischen Regulation sein, da um diese Zeit eben die reaktive Hauthyperämie und damit eine Erhöhung der Wärmeabgabe eintritt. Vielleicht wird die Wärmeabgabe auch noch durch die Verdunstung des auf der Haut zurückbleibenden oder in die obersten Epidermisschichten imbibierten Wassers vermehrt, wie Leichtenstern annahm. Außer dieser vermehrten Wärmeabgabe haben aber die älteren Untersuchungen von Liebermeister, Speck, W. Winternitz übereinstimmend auch eine, wenn auch nicht bedeutende Verminderung der Wärmeproduktion, also eine Einschränkung der Zersetzungen gefunden, die sie durch eine Muskelerschlaffung erklären. So schreibt Speck z. B.: „In dieser Periode, zu dem Zeitraume, wo die durch das Bad hervorgebrachte mäßige Herabsetzung der Körpertemperatur ihrem Maximum sich nähert, machen die unerheblichen Muskelzusammenziehungen einer geringen Muskelerschlaffung und mit ihr einer sehr wenig merklichen Herabsetzung der Oxydationsvorgänge Platz". Das Sinken der Körpertemperatur — die primäre Nachwirkung hat nun ein erneutes Einsetzen der chemischen Regulation, eine erneute Steigerung der Wärmeproduktion zur Folge — die Nachwirkung des Bades auf obenstehender Tabelle. Es kann dabei, da wiederum etwas überkompensiert wird, eine erneute leichte Steigerung der Körpertemperatur auftreten, die sekundäre entfernte Nachwirkung.

Die Dauer und Stärke dieser Perioden erhöhter und niedriger Körpertemperatur wechseln, sie können sich über mehrere Stunden hinziehen, sie können auch ganz vermißt werden. Das hängt augenscheinlich von dem wechselnden Verhalten der physikalischen Regulation ab, die einmal früh, einmal später versagt, und ebenso von dem mehr minder suffizienten Einsetzen der chemischen Regulation. Selbst bei ein und demselben Individuum können die Verhältnisse ganz verschieden sein. So beschreibt Jürgensen einen Mann, bei dem weder in noch nach einem Bade von 25 Minuten Dauer und 9° C. eine Herabsetzung der Körpertemperatur sich konstatieren ließ, und bei demselben Mann sank die Körpertemperatur, als das gleiche Bad vier Tage später wiederholt wurde, auf 33,9°.

Die älteren Untersuchungen die wir bisher anführten, haben in jüngster Zeit von Ignatowski (16) und Rubner eine Nachprüfung und Erweiterung erfahren.

Ignatowski kalometrierte mit einem verbesserten Wasserkalorimeter und mit einem Anemokalorimeter und bestätigt die von Liebermeister und später von Lefèvre (17) aufgestellten Sätze durchaus. Er fand, daß je niedriger die Temperatur des Bades ist, um so energischer Wärmeproduktion und Wärmeabgabe von statten geht, daß ferner während der ersten Minuten des Aufenthaltes im Bade der Organismus mehr Wärme abgibt als in dem folgenden, und endlich, daß im kalten Bade nach einer gewissen wechselnden Periode der Wärmeabgabe die Verluste für die Zeiteinheit beständige werden.

Ignatowski berechnet, um nur ein Beispiel anzuführen, für ein Bad von 17,1° C. und 2,5 Minuten Dauer die Wärmeproduktion auf das 14fache der Norm, und zwar hatte die Versuchsperson 64,63 Kalorien abgegeben, und war selbst um 0,03° wärmer geworden. Sehr interessant ist, daß von diesen 65 Kalorien 43,76 in der ersten Minute und der Rest in den folgenden $1\frac{1}{2}$ Minuten abgegeben wurden. In einem anderen Versuch von 15 Minuten Dauer und 26,75° C. war die Wärmeabgabe in den ersten 5 Minuten 43, in den zweiten und dritten 5 Minuten je 17 Kalorien. Vergleicht man damit die Zahlen der Rubner'schen Tabelle, so besteht für das Bad von $\frac{1}{4}$ Stunde eine leidliche Uebereinstimmung, indem im Bad von 25 bezw. 26,75 etwa das dreifache der normalen an Wärme produziert wird, für das kurzdauernde Bad von 2,5 Minuten ist naturgemäß Ignatowski's Wert weitaus höher.

Das Sinken und die erst spät eintretende Konstanz der Wärmeabgabe im kalten Bade kann natürlich dahin gedeutet werden, daß die physikalische Regulation, — die durch mangelnde Blutversorgung bedingte geringere Wärmeabgabe, — nicht allein Folge des sensiblen Kältereizes wäre, wie wir oben ausführten, sondern daß die wirkliche Störung des Wärmegleichgewichtes diese auf der Kontraktion sämtlicher kontraktiblen Hautelemente beruhende Regulation erst mit der Zeit ein Maximum erreichen ließe. Wahrscheinlicher aber erscheint mir, daß das Sinken der Wärmeabgabe in der späteren Zeit des Bades doch Folge der wirklichen Abkühlung der Haut ist, die durch den Temperaturausgleich mit dem Badewasser erfolgt. Damit sinkt das Temperaturgefälle zwischen Haut und Wasser und die Wärmeabgabe muß daher aus rein physikalischen Gründen abnehmen. Im wesentlichen wird doch die physikalische Regulation unter dem Einfluß des vasomotorischen Nervensystems vor sich gehen. Allerdings wissen wir aus experimenteller Forschung, daß die Gefäße auch direkt durch Kälte erregt werden können. Für die ausgedehnte Literatur dieser Frage verweise ich auf mein Lehrbuch der Hydrotherapie.

Die Untersuchungen über die Wärmetopographie bei Wärmezufuhr und bei Abkühlungen, sowie über die Wiedererwärmung nach einer solchen von Lefèvre, C. Hirsch und O. Müller (18) ergaben jedenfalls, daß die Haut recht erheblich abgekühlt wird; um ein paar Zahlen von C. Hirsch und O. Müller für das Kaninchen zu nennen, z. B. bei einer

Badetemperatur von 17° auf 18,2° (in langsam im Verlauf einer Stunde von 37° auf 17° abgekühltem Bade). Höher temperierte Bäder, z. B. solche von 40° erheben, wie hier in diesem Zusammenhang bemerkt werden mag, nach Hirsch und Müller die Hauttemperatur über die der Leber, der Muskeln und des Blutes.

Ignatowski hat nun nicht nur das Verhalten im Bad, sondern namentlich auch die Zeit der Nachwirkung untersucht, er hat dabei meist sehr niedrige Badetemperaturen angewendet, Prozeduren die wohl schon zu dem später zu erwähnenden gewaltsamen, das Wärmegleichgewicht sicher störenden zu zählen sind. Er fand, daß, wenn keine Reaktion eintrat, die Wärmeabgabe durch Strahlung, Leitung und Wasserverdunstung auch nach dem Bade noch vermindert war. Zu gleicher Zeit sank die Wärmeproduktion. Nach Ignatowski steht diese Abnahme der Wärmeproduktion in direktem Zusammenhang mit dem erreichten Grade der Abkühlung, denn seine Versuchspersonen wurden durch die kalten Bäder wirklich abgekühlt. Trat dagegen eine prompte Reaktion ein, so war die Verringerung der Wärmeabgaben durch Leitung und Strahlung kaum zu beobachten, die durch Wasserverdunsung stieg sogar über die Norm.

Wichtiger als diese Arbeit Ignatowski's, die im wesentlichen nur die schon bekannten Tatsachen bestätigen, ist eine Arbeit von Rubner (19), der speziell die Wirkung kurzdauernder Douchen und Bäder unter Bedingungen, wie sie das praktische Leben bringt, mit dem Geppert-Zuntz'schen Apparate untersuchte. Es wurde im Stehen bezw. im Sitzen und Liegen untersucht, und zwar dauerten die Versuche durchschnittlich 200—300 Sekunden.

Rubner fand namentlich für die Douchen recht erhebliche Wirkungen, so trat bei einer Douche von 16°
eine Zunahme des Atemvolums um 54,5 %,
der Kohlensäureausscheidung um 149,4 %,
des Sauerstoffverbrauches um 110,1 % ein.

Der respiratorische Quotient wuchs von 0,87 auf 1,02, war also im Sinne einer lebhaften Kohlehydratverbrennung verschoben. Für die Bäder war der Zuwachs etwas geringer, z. B. für ein kurzes Bad von 16° nahm das Atemvolumen um 22,9 %, die Kohlensäureausscheidung um 64,8 %, der Sauerstoffverbrauch 46,8 % zu, der respiratorische Quotient wuchs von 0,86 auf 1,0.

Bei einer zweiten Versuchsperson waren die Befunde ähnlich.

Rubner hebt ausdrücklich hervor, daß bei der kurzen Applikation von einer wirklichen Störung des Wärmegleichgewichtes nicht die Rede sein kann; er fand dann auch, als er die Nachwirkung der Bäder und Douchen eine Stunde nach dem Baden bei Körperruhe untersuchte, bei der ersten an Wasserprozeduren gewöhnten Person keine deutliche Nachwirkung, bei der zweiten nicht trainierten dagegen war auch unter diesen Umständen eine Nachwirkung auf den Sauerstoffverbrauch zu konsta-

tieren, die für Badetemperaturen zwischen 18° und 28° rund 32% der Hauptwirkung betrug.

Rubner betont, daß die Nachwirkung in beiden Fällen de facto eine weit größere als die gefundene sei, weil zweifellos derartige Bäder auf die Stimmung und Arbeitslust im günstigen Sinne wirkten.

Man wird den bisher angeführten Untersuchungen entnehmen dürfen, daß kalte Badeprozeduren und zwar sowohl kurze, bei denen die wirkliche Wärmeentziehung eine nur minimale ist, als auch längere mit stärkerer Wärmeentziehung die chemischen Zersetzungen ziemlich beträchtlich vermehren. Dies geschieht in erster Linie dadurch, daß stärkere Körperbewegung Folge der Bäder ist. Die durch die Muskeltätigkeit ausgelöste Wärmeproduktion verdeckt die als Folge der Abkühlung eintretende Mehrzersetzung bezw. läßt sich in praxi nicht von ihr trennen, ohne die Versuchsbedingungen unnatürlich zu gestalten. Ueber die Größe dieser Mehrzersetzung läßt sich ein sicheres Urteil nicht gewinnen, weil eine Untersuchung, die die Muskeltätigkeit voll berücksichtigt, fast unausführbar ist. Einen Anhaltspunkt gibt aber die oben angeführte Tabelle Rubner's, die aus den kalorimetrischen Daten Liebermeister's berechnet ist.

Sicher sind die Mehrzersetzungen individuell erheblich verschieden; ob sie außer von dem schon erwähnten Einfluß des Ernährungszustandes und der jeweiligen Nahrungsaufnahme, sowie der Körpergröße auch von der Gewöhnung an kalte Bäder abhängen, ist fraglich.

Die beiden Rubner'schen Versuchspersonen zeigten gewisse Unterschiede zu gunsten des trainierten Mannes.

Andererseits hat aber eine neuere Arbeit, die sich mit dem Anpassungsvermögen an wiederholte intensive Wärmeentziehungen beschäftigte, einen Einfluß desselben auf die Größe der Zersetzungen vermissen lassen. Durig und Lode (21, 22) nämlich prüften die von Nasaroff (20) gefundene Tatsache nach, daß Hunde, welche man wiederholten kalten Bädern aussetzt, eine Anpassung insofern zeigen, als die Rektaltemperatur nur durch die ersten Bäder herabgedrückt werden können, später aber die Differenz der Rektaltemperatur vor und nach dem Bade immer geringer werden oder ganz verschwinden. Durig und Lode konstatierten nun bei der Analyse dieses Nasaroff'schen Phänomens, daß diese Anpassung ausschließlich durch eine bessere physikalische Regulation, nicht aber durch eine Aenderung der Zersetzungen zu Stande käme. Ganz interessant ist ihre Ansicht, daß die reaktive Gefäßerweiterung bei diesen wiederholten Bädern sich nicht etwa durch eine Uebung der glatten Gefäßmuskulatur verschiebe, sondern daß ausschließlich die Abstumpfung der Empfindung des Temperaturreizes, namentlich des Kälteschmerzes der Grund dafür sei. Ich möchte diese Meinung Durig's und Lode's deswegen anführen, weil von der Uebung der Gefäßmuskulatur in der hydriatischen Literatur vielfach in dem Sinne gesprochen wird, daß eine solche Uebung den Eintritt der Reaktion erleichtere.

Nachdem wir also als Folge kalter Bäder eine Steigerung des Stoff-

umsatzes als sichergestellt ansehen dürfen, wäre nunmehr zu fragen, welche Stoffe denn in erhöhtem Maße der Verbrennung dabei unterliegen.

Sämtliche Untersucher stimmen darin überein, daß nur stickstofffreies Material verbrannt wird. Insbesondere hat Voit in seiner großen Arbeit konstatiert, daß die Kälte, insofern der Körper dabei keine Erniedrigung seiner Eigentemperatur erleidet, keine Steigerung des Eiweißzerfalls zur Folge hat. Das ist ja, da die Mehrproduktion Folge von Muskeltätigkeit ist, auch garnicht anders zu erwarten; auch die von Rubner z. B. beobachtete, oben erwähnte Steigerung des respiratorischen Quotienten spricht in demselben Sinne. Dagegen scheint sich die Stoffzersetzung demgegenüber zu verschieben, wenn wirkliche stärkere Störungen des Wärmegleichgewichts eintreten, wie dies durch gewaltsame Badeprozeduren erreicht werden kann. Bei sinkender Körpertemperatur verhalten sich wie Sander Ezn (23) zuerst feststellte und Voit (24) später bestätigte, die Warmblüter wie die Kaltblüter, das heißt, ihre Zersetzungen werden im Allgemeinen geringer. Der Eiweißzerfall aber steigt unter dieser Bedingung über die Norm, das haben für das Tier die Untersuchungen von R. Lépine und Floward (25) sowie von Dommer (26) und für den Menschen eine Arbeit von Formanek (27), der seine Versuchspersonen bis auf 32° abkühlte, sicher konstatiert. Praktisch kommen natürlich derartig forzierte Abkühlungen kaum je in Betracht.

Abgesehen von dieser Steigerung des Eiweißzerfalls bei niedrigster Temperatur ist über den Stickstoffwechsel nach kalten Bädern nur wenig bekannt, insbesondere fehlt eine Untersuchung, die das Verhältnis der einzelnen Komponenten des Stickstoffumsatzes mit neueren Methoden feststellt. Eine Arbeit von A. Strasser (28) hat zu keinem recht verwertbaren Ergebnis geführt; er bestimmte nach wiederholten Wasserprozeduren den Ammoniak, den Harnstoff und die Extraktivstoffe. Die einzige wirklich brauchbare Angabe rührt von Th. Schilling (29), der nach kalten Bädern eine erhebliche Steigerung der Ammoniakausscheidung im Harn konstatierte, die nicht von einer gleichzeitigen Steigerung der Gesamtstickstoffausscheidung begleitet war. Schilling ist geneigt, sie durch Bildung saurer Produkte, also als Azidose zu erklären.

II. Warme Bäder.

Während bei Wärmeentziehung eine Regulation durch den Stoffwechsel durch Erhöhung der Verbrennungen möglich ist und tatsächlich stattfindet, ist gegenüber der Wärmezufuhr oder Stauung ein derartiger Regulationsmechanismus natürlich ausgeschlossen, da der Körper seine Zersetzungen, also auch die Wärmebildung, nicht unter das zur Erhaltung des Lebens notwendige Maß einschränken kann. Nur der „Leistungszuwachs arbeitender Organe“ kann eingeschränkt werden, „der Grundumsatz“ dagegen nicht (vergl. T. I. S. 267). Für kleinere Tiere, z. B. Hunde ist nach Rubner bei etwa 30° Lufttemperatur die gebildete Wärme von der chemischen Regulation unabhängig und kann nicht mehr

eingeschränkt worden, für den Menschen liegt die Temperatur vielleicht etwas höher (vergl. die Tabelle T. I S. 267).

Einem Wärmeangriff auf die Eigentemperatur gegenüber ist also nur eine physikalische Regulation möglich, die besonders bei normalen Menschen in einer Erhöhung der Wasserverdampfung besteht.

Erreicht diese physikalische Regulation ihre Grenze, wird sie ungenügend, so steigt unweigerlich die Körpertemperatur.

Die Erhöhung der Körpertemperatur bedingt aber ihrerseits eine Steigerung der Zersetzungen. Dies darf man jetzt als völlig sicher betrachten. Vor Jahren hatte bereits Pflüger (30) zeigen können, daß die Wärmeproduktion des erwärmten Säugetierkörpers steigt und zwar erwies sich die Wärmebildung beim Kaninchen um 6 % erhöht, wenn die Eigentemperatur um 1° zunahm. Die entgegenstehenden Befunde von Litten (31), Simanowski (32) und Speck (33) sind dadurch zu erklären, daß bei nur kurzer Erwärmung der Einfluß auf die Zersetzungen in den folgenden Stunden ausgeglichen werden kann und deswegen in 21stündigen Versuchen, wie sie z. B. Simanowski anstellte, nicht zum Ausdruck kommt. Auch F. Voit (34) hat schließlich sich der Pflüger'schen Meinung angeschlossen. Von neueren Arbeiten am Menschen haben die die älteren Liebermeister'schen Angaben bestätigenden kalorimetrischen Versuche Ignatowski's (37) und die Respirationsanalysen von H. Winternitz (35), H. Salomon (36), Linser und Schmid (39) dies auch am Menschen sicher gestellt. Die Winternitz'sche Arbeit ist besonders deswegen wichtig, weil sie zeigt, daß der Mehrverbrauch an Sauerstoff bei künstlicher Ueberwärmung durch Bäder, den beim Fieber, der bekanntlich durchschnittlich nur gegen 20 % beträgt, weit übertrifft, also ein sehr hoher ist.

Winternitz fand diesen Mehrverbrauch auch bei ganz allmählicher und wenig hoher Erhitzung, die die Atmungsmechanik kaum veränderte. Ich füge zum Belag für die Winternitz'schen Befunde eines seiner Protokolle an (siehe nebenstehende Tabelle).

Die Winternitz'schen Untersuchungen, die übrigens bei einer späteren Wiederholung zu demselben Resultate führten, ergeben also für heiße Wasserbäder eine sehr beträchtliche Steigerung des Stoffumsatzes. Dies bestätigten bis auf eine gleich zu erörternde Differenz auch die Respirationsanalysen von Linser und Schmid, die bei einem an Ichthyosis leidenden Mann, den sie in einem stark geheizten Zimmer verweilen ließen, den Gaswechsel bestimmten. Sie fanden den Sauerstoffverbrauch bis zu 100 % gesteigert. Dagegen fand Salomon bei Heißluft- und Lichtbädern bei Gesunden eine nur sehr viel geringere Beeinflussung des Stoffwechsels, trotzdem die Prozeduren sehr eingreifende und bis zu vier Stunden ausgedehnte waren. Die Erhöhung des Sauerstoffverbrauches nach Abzug des auf den Leistungszuwachs entfallenden Teiles betrug durchschnittlich nur 15,9 %. Es ist diese geringe Beeinflussung des Gaswechsels gegenüber den mächtigen Einwirkungen auf die Körpertemperatur, das Körpergewicht und das Allgemeinbefinden, wie Salomon mit Recht hervorhebt, sehr auffällig. Da eine Ueberwärmung tatsächlich

Datum des Versuchs	Atemgröße ccm pro Minute	O_2-Verbrauch in ccm p. Minute	CO_2-Produktion in ccm p. Minute	R.-Qu.	Zuwachs der Atemgröße in ccm pro Minute	Zuwachs des O_2-Verbr. pro Minute in ccm	Zuwachs des O_2-Verbr. pro Minute in %	Zuwachs der CO_2-Produkt. pro Min. in ccm	Zuwachs der CO_2-Produkt. pro Min. in %	Bemerkungen.
	4067	176,8	138,5	0,78	—	—	—	—	—	Mittl. Normalwert
11. Aug.	7814	322,9	243,0	0,73	3726	159,2	91	114,2	88	Seit 47 Min. im heißen Bad
13. „	9086	318,0	272,5	0,85	4852	143,8	82	133,3	95	„ 23 Min. do.
18. „	10301	363,6	316,2	0,86	6085	190,7	110	182,4	136	„ 35 Min. do.
25. Nov.	6052	248,7	214,2	0,86	2068	71,1	39	78,0	57	„ 23 Min. do.
25. „	7021	292,0	251,3	0,86	3037	114,4	64	115,1	84	„ 48 Min. do.
29. „	6049	283,0	231,6	0,81	2129	115,2	68	96,8	71	„ 20 Min. do.
29. „	8431	321,2	282,4	0,87	4511	153,4	91	147,6	109	„ 45 Min. do.
11. Aug.	4410	204,4	151,4	0,74	322	30,7	17	22,6	17	48 Min. nach d. Bad
13. „	4358	182,9	151,1	0,82	120	8,7	5	11,9	8	45 Min. do.
18. „	4812	207,9	156,7	0,75	718	35,0	20	22,9	17	45 Min. do.
18. „	3814	193,3	143,8	0,74	350 vermindert	20,4	11	10,0	7	75 Min. do.
22. Nov.	4165	202,0	143,3	0,71	—	35,6	21	13,5	10	45 Min. do.
25. „	4314	225,2	168,2	0,74	330	47,6	26	32,0	23	30 Min. do.
29. „	4550	197,9	149,2	0,75	630	30,1	17	14,4	10	45 Min. do.
29. „	4209	215,5	164,1	0,76	289	47,7	28	29,3	21	75 Min. do.

erreicht wurde, die der in den Winternitz'schen Versuchen nicht nur gleichkam, sondern sie übertraf, so kann man auch kaum die Möglichkeit der besseren physikalischen Regulation in den Heißluftbädern für die Differenz verantwortlich machen. Vielleicht darf man an eine chemische Reizwirkung des heißen Wassers auf die Haut denken, wie sie Bier (40) z. B. als sicher vorhanden annimmt. Chemische Reize vermögen den Stoffwechsel aber, wie später erörtert werden soll, zu steigern.

Der Widerspruch zwischen den Resultaten von Linser und Schmid, die ja schließlich doch auch ein Heißluftbad benutzten, und Salomon ist freilich dadurch nicht erklärt. Wahrscheinlich verhält sich ein Mensch mit Ichthyosis, da er nicht schwitzen kann, anders wie eine normale Versuchsperson.

Aus der oben angeführten Tabelle läßt sich ersehen, daß in Winternitz' Versuchen die CO_2-Produktion und der O-Verbrauch im wesentlichen parallel verlaufen. Der respiratorische Quotient zeigt nur geringe Schwankungen, er wächst etwas. Demgegenüber fanden nun Linser und Schmid die Sauerstoffzehrung, wie erwähnt, zwar hoch, um 100 %, die Kohlensäureproduktion aber in sehr viel geringerem Maße, nämlich nur um 40 %, gesteigert. Der respiratorische Quotient sank also stark ab und zwar bis auf Werte von 0,429. Sie betonen diesen Widerspruch scharf unter Hinweis auf die Untersuchungen von Riethus und Löwy (41), die bei fieberhaften Zuständen gleichfalls ein Sinken des respiratorischen Quotienten sahen. Ich verweise auf das von mir Bd. I, S. 850 über diese Verhältnisse Gesagte. Riethus betont ausdrücklich, daß das Sinken des

respiratorischen Quotienten nicht mit der Temperaturerhöhung, sondern mit dem Infekt als solchem zusammenhänge. Im übrigen ist der Widerspruch zwischen den einzelnen Befunden gar nicht so erheblich, wie er auf den ersten Blick erscheint, da in der zweiten Arbeit von Winternitz ebenso wie in der von Salomon, der respiratorische Quotient gleichfalls, wenn auch nicht so bedeutend wie bei Linser und Schmid, erniedrigt gefunden wurde. Dies legt doch den Gedanken nahe, daß seine Schwankungen von anderen Ursachen abhängig sind, als von der Erwärmung, da sich eben bei der Erwärmung ein ungleichmäßiges Verhalten des Quotienten ergibt.

Die Mehrzersetzung und Steigerung der Wärmeproduktion bei Ueberwärmung erscheint teleologisch höchst unzweckmäßig. Sie ist auch keineswegs allein durch den Leistungszuwachs arbeitender Organe (aus der gesteigerten Herzarbeit und Atemmechanik, der gesteigerten Schweißsekretion usw.) zu erklären. Winternitz berechnet, daß vom dem je nach Dauer und Temperatur des Bades 40—111 % betragenden Zuwachs der Sauerstoffzehrung und Kohlensäureproduktion auch nach Abrechnung des Leistungszuwachses noch 30—75 % unerklärt bleiben. Man wird also deswegen Pflüger's Meinung sich anschließen müssen, daß, sobald das Wärmegleichgewicht beim Homoiothermen gestört ist, seine Verbrennungen dem Gesetz unterliegen, das sonst für die organische und unorganische Substanz gilt — sie steigen bei steigender, sie fallen bei sinkender Temperatur.

Ueber die Nachwirkungen der heißen Bäder liegen verhältnismäßig wenig Untersuchungen vor.

Aus der älteren Literatur erwähne ich die Angaben von Th. Jürgensen, Baelz (42) und Speck, daß die Körpertemperatur nach dem Verlassen eines heißen Bades oder Dampfbades noch kurze Zeit weiter steigen kann. Speck schreibt zur Erklärung dieses Befundes: „Die durchwärmte Haut muß also eine Zeit nach dem Bade noch so wirken, wie das warme Bad selbst“. Das ist gar nicht so unwahrscheinlich, wenn wir uns daran erinnern, daß nach E. Hirsch und O. Müller (43) die Haut im heißen Bade weit über die Temperatur des Blutes, des Muskels und der Leber erwärmt wird. Baelz gibt ferner an, daß er ein nachträgliches Sinken der Temperatur unter die Norm als eine Art Kompensation nicht beobachtet habe. Wick, der den Gang der Temperatur nach heißen Bädern wohl am genauesten verfolgt hat, meint, daß nach ca. 2 Stunden die normale Eigenwärme wieder erreicht sei, und daß er später doch hier und da geringe Untertemperaturen beobachtet habe. Ignatowski bestätigt diese Angaben, er beobachtete nur nach der Untertemperatur noch weiter eine geringe sekundäre Steigerung der Temperatur.

Es erscheint sehr auffällig, daß alle Beobachter darin übereinstimmen, daß jedenfalls ein beträchtliches Sinken der Körpertemperatur nach heißen Bädern nicht eintritt, obwohl die Haut nach solchen Bädern noch lange Zeit gut durchblutet ist und die Wärmeabgabe beträchtlich gesteigert sein müßte. Daß dies letztere zutrifft, haben Ignatowski's

Messungen deutlich gezeigt. Er fand sowohl die Abgabe durch Leitung und Strahlung als namentlich die durch Wasserverdunstung nach den heißen Bädern gesteigert, die letzteren oft um das zwei- bis dreifache. Da trotzdem die Körpertemperatur nur sehr langsam sinkt, liegt der Gedanke nahe, daß auch nach dem Bade die Steigerung der Wärmeproduktion anhält. Dies beweisen denn auch sowohl Ignatowski's kalorimetrische Messungen, als die Winternitz'schen Respirationsanalysen. Winternitz fand z. B. den Sauerstoffverbrauch noch 75 Minuten nach dem Bade um 29 % in einem Falle gesteigert, zu einer Zeit also, als die Atmung nur eine sehr unbedeutende Veränderung aufwies (vergl. Tabelle).

Ignatowski vermißte übrigens einige Male bei seinen Bestimmungen eine Steigerung der Wärmeproduktion, er gibt ausdrücklich an, daß dann die Versuchspersonen sehr ermüdet erschienen; es ist möglich, daß diese Annahme das Richtige trifft. Auch H. Salomon konnte bei seinen schon erwähnten Versuchen mit Heißluft- und Lichtbädern eine Nachwirkung auf den Stoffwechsel nicht konstatieren.

Die Wirkung kurzdauernder heißer Prozeduren ist in der schon erwähnten Arbeit von Rubner untersucht. Es ergab sich, daß auch diese, die das Wärmegleichgewicht doch kaum stören dürften, Atemvolum, Kohlensäureproduktion und Sauerstoffzehrung steigerten. Der Zuwachs erreichte aber die Höhe des durch Kälte bedingten bei weitem nicht, er betrug z. B. für ein Bad von 44° nur 18 % der Luftmenge, 32,1 % der Kohlensäuremenge und 17,3 % des Sauerstoffs, gegen 22,9 % Luftmenge, 64,8 % Kohlensäure und 46,8 % Sauerstoffmenge für das gleiche Bad von 16°. Bemerkenswert erscheint, daß bei kurzen heißen Prozeduren der respiratorische Quotient in gleicher Weise wie bei den kalten, nämlich von 0,86 auf 1,0 wuchs. Dies macht nicht unwahrscheinlich, daß die Vermehrung des Stoffumsatzes auf den Leistungszuwachs arbeitender Organe zu schreiben ist, also in ähnlicher Weise wie bei den kalten Prozeduren zustande kommt und vielleicht von deren Verhalten bei erreichter Ueberwärmung verschieden ist. Doch liegt auch noch eine andere Möglichkeit der Erklärung vor, nämlich die oben erwähnte chemische Reizwirkung des heißen Wassers.

Rubner hat auch die Nachwirkung dieser kurzen heißen Bäder und Douchen untersucht und eine Stunde nach einer solchen Prozedur eine Verminderung sowohl der Atemgröße als der Stoffumsetzungen konstatieren können, namentlich bei dem Versuch im Stehen war sie deutlich und betrug, wenn man den Normalwert gleich 100 setzt, für die Sauerstoffzehrung immerhin — 26,7 %. Also in der Nachwirkung zeigen kurzdauernde und längere zur Ueberwärmung führende Badeprozeduren ein gerade entgegengesetztes Verhalten.

Worauf dies von Rubner beobachtete Sinken der Wärmeproduktion nach kurzen heißen Bädern beruht, ist nicht sicher. Man muß wohl an die durch die Bäder hervorgerufene Müdigkeit und größere Muskelruhe denken.

Da, wie wir sehen, auch heiße Bäder den Stoffumsatz steigern, so ist nun ebenso wie bei der Wirkung der kalten Bäder zu fragen, welche Stoffe in erhöhtem Maße zur Verbrennung gelangen.

Da ist zunächst ebenso sicher, wie bei der Kältewirkung ein Fehlen eines gesteigerten Eiweißzerfalls, hier das Vorhandensein desselben konstatiert; allerdings nur unter der Bedingung, daß durch die Erwärmung die Körpertemperatur beträchtlich gesteigert wird und nicht wie bei Kältewirkung verteidigt werden kann. Für das Tier haben diese Steigerung des Stickstoffumsatzes die Arbeiten von Naunyn (44), P. Richter (45), Schleich (46), Koch (47) und Voit, für den Menschen dagegen die Untersuchungen von Formánek (48) und Topp (49) festgestellt. Beim Menschen wirkt zwar ein einmaliges Bad nach den Befunden von Formánek nicht sehr deutlich, wohl aber die Wiederholung an mehreren Tagen. Einige Autoren, z. B. Bornstein (50) haben zwar die Steigerung des Eiweißumsatzes vermißt, allein es kann sich bei diesen Versuchen recht wohl um eine ungenügende Ausspülung der stickstoffhaltigen Zersetzungsprodukte durch den Harn gehandelt haben, und ferner ist die, wie namentlich Winternitz berechnet hat, gar nicht unbeträchtliche Stickstoffabgabe durch den Schweiß vernachlässigt worden. Es können also diese negativ ausgefallenen Befunde, die oben erwähnten mit einwandsfreier Methodik erhaltenen positiven nicht erschüttern. Voraussetzung ist bei allen diesen älteren Arbeiten, wie nochmals betont werden mag, einmal, daß wirklich eine erhebliche Uebererwärmung erreicht wurde, und daß dieselbe ziemlich brüsk erzielt wurde. Wir werden später sehen, daß neuere zuverlässige Arbeiten, wenn diese Voraussetzung nicht zutraf, die Steigerung des Stickstoffzerfalls vermißten. Vorher ist aber noch eine Auffassung zu erörtern, die F. Voit vertritt. Nach dieser ist die vermehrte Eiweißumsetzung keine primäre, direkt durch die Erhöhung der Körpertemperatur bedingte. Das Primäre ist vielmehr nach Voit ein vermehrter Verbrauch von stickstofffreiem Material und erst durch den Ausfall der eiweißsparenden Wirkung desselben geht der Eiweißumsatz sekundär in die Höhe. Voit hat für seine Ansicht zwei Beweise beigebracht. Er fand, wie vorher schon Schulte Overberg (51) bei künstlicher Erwärmung sehr niedrige Glykogenwerte in der Leber, und dann gelang es ihm durch Eingabe von 30—40 g Rohrzucker der Stickstoffmehrausscheidung bei künstlicher Erwärmung „vorzubeugen“ wie er schreibt (nähere Zahlenangaben fehlen). So einwandsfrei auch namentlich der letztere Beweis erscheint, so bleibt es doch auffällig, daß im Gegensatz zu dem Verhalten bei Ueberwärmung, die Vermehrung des Eiweißzerfalls bei Kältewirkung vermißt wird, wenigstens so lange die Körpertemperatur nicht sinkt, trotzdem der Stoffumsatz doch erheblich gesteigert ist, also „ein primärer Verbrauch von stickstofffreiem Material“ sicher besteht.

Dagegen ist die Analogie der Kälte- und Wärmewirkung deutlich, wenn das Wärmegleichgewicht wirklich gestört ist, und die Körpertemperatur nicht mehr verteidigt werden kann, dann steigt in beiden Fällen der Eiweißzerfall.

Ob endlich diese Steigerung des Eiweißumsatzes bei Ueberwärmung mit der beim Fieber beobachteten in eine Linie zu stellen ist, dürfte mehr wie fraglich sein. Martin (53) z. B. vermißte in einer unter meiner Leitung ausgeführten Arbeit, die mit der gleichen Methode beim Fieber fast regelmäßig gefundenen Albumosen bei Ueberwärmung stets. Dieser Befund wurde kürzlich auch von Linser und Schmid bestätigt. Inzwischen sind allerdings gegen die damals gewählte Methode von seiten der Krehlschen Schule wohl berechtigte Einwände erhoben. Kann man deswegen den Martin'schen Befund heute nicht mehr für voll beweiskräftig gelten lassen, so unterstützt die Auffassung von der verschiedenen Bedeutung des Eiweißzerfalls bei Ueberwärmung und im Fieber eine neuere Arbeit von Linser und Schmid, die zu sehr bemerkenswerten Resultaten führte. Die Autoren untersuchten, wie schon erwähnt, neben anderen Versuchspersonen, auch solche die an Ichthyosis litten. Derartige Menschen haben die Eigentümlichkeit, daß sie nicht schwitzen. Sie können also verhältnismäßig leicht überwärmt werden, da ihr Wasserverdunstungsvermögen stark eingeschränkt ist. Schon der Aufenthalt in einem auf 30—38° erwärmten Zimmer genügte um ihre Temperatur tagelang im Sinne einer Kontinua auf Temperaturen zwischen 38—39° zu erhalten. Bei den anderen Versuchspersonen erwies sich die physikalische Regulation als mehr oder minder suffizient. Meist mußten sie um Temperatursteigerungen zu erzielen, im Heißluftbad erwärmt werden. Linser und Schmid kommen zu dem Ergebnis: daß beim Menschen eine Erhitzung der Eigentemperatur durch äußere Wärmezufuhr, wenn sie die Grenzen von 39° nicht wesentlich überschreitet, auch bei mehrtägiger Dauer keine Steigerung der Stickstoffausscheidung zur Folge hat. Erst wenn die Eigenwärme über 39° getrieben wurde, regelmäßig bei 40° trat eine deutliche Vermehrung der Stickstoffausscheidung ein. Besonders leicht kommt es bei brüsken Ueberwärmungen dazu.

Linser und Schmid ziehen daraus den Schluß, daß bei fieberhaften Krankheiten mit mäßigen Temperaturen die Hyperthermie als solche ohne jeden Einfluß auf die N-Ausscheidung ist, und die Vermehrung derselben lediglich Folge des Infektes sei. Sie versuchten auch, und das ist namentlich in Hinblick auf Voit's Anschauung wichtig, durch Kohlenhydratzulagen die Stickstoffausscheidung einzuschränken. Dies gelang ihnen zwar, aber nicht in demselben Maße wie bei normaler Körpertemperatur. Sie kommen also abweichend von Voit's Ansicht zu dem Schluß, daß es sich bei der vermehrten Stickstoffausscheidung im Zustande der Hyperthermie nicht nur um einen Mangel an stickstofffreiem Verbrennungsmaterial handle. Uebrigens haben auch Senator und P. Richter (52) kürzlich eine bestimmte Beziehung des Glykogengehaltes der Organe zur Temperaturerhöhung geleugnet. Wie dem nun auch sein mag, die beobachteten Vermehrungen der Stickstoffausscheidung decken bei weitem nicht die Vermehrung der Wärmeproduktion. Nach einer Rechnung, die Winternitz angestellt hat, würde das von der vermehrten Eiweißzersetzung bedingte Plus von Wärmeproduktion nur etwa

ein Drittel der tatsächlich beobachteten betragen. Daraus ergibt sich der Schluß, daß unter dem Einfluß der Uebererwärmung tatsächlich auch ein Mehrzerfall stickstofffreier Substanzen erfolgt.

Für die Frage endlich, welche Komponenten an der beobachteten vermehrten N-Ausscheidung Anteil haben, konnte Dr. Driver (55) bereits vor Jahren unter meiner Leitung nachweisen, daß eine z. B. von Frey und Heiligenthal (54) behauptete erhebliche Vermehrung der Purinkörper im Harn sich nicht findet. Eine geringe Steigerung der Ausscheidung dieser Körper um einige Dezigramm wurden allerdings auch von uns gefunden, und dieser Befund ist neuerdings von Linser und Schmid bestätigt worden.

Für die Ammoniakausscheidung fanden Linser und Schmid, und ebenso Th. Schilling, daß sie der Gesamtstickstoffausscheidung parallel verläuft. Es fiel nur auf, daß die Erhöhung der Ammoniakausscheidung etwas der des Gesamtstickstoffes nachschleppte.

Für die Ausscheidung der Aminosäuren konstatierten diese Autoren das gleiche Verhältnis. Die Phosphorsäurekurve verlief dagegen durchaus der Stickstoffkurve parallel.

Als eine ganz interessante Beobachtung für die Beeinflussung des pathologischen Stoffwechsels mag endlich ein Befund von Lüthje (56) hier angefügt werden. Lüthje fand, daß pankreasdiabetische Hunde bei höheren Umgebungstemperaturen eine geringe, bei kühleren eine erhöhte Zuckerausscheidung darboten. Er glaubt auch eine auffallend rasche und beträchtliche Hebung der Toleranzgrenze am diabetischen Menschen gesehen zu haben, wenn er ihn längere Zeit bei Temperaturen von 30° zu leben veranlaßte.

Ebenso mag eine Beobachtung von Bendix (57) Erwähnung finden. Bendix konnte beim Menschen durch Darreichung großer Mengen Traubenzucker und gleichzeitiger Verabfolgung von Diureticis eine Glykosurie erzielen. Diese Glykosurie wurde durch gleichzeitiges Schwitzen unterdrückt, es ging dann Zucker in den Schweiß über.

III. Indifferent warme Bäder.

Die Indifferenzgrenze schwankt wie schon früher angegeben. Wirklich indifferente Bäder haben weder bei kurzer noch bei längerer Anwendung einen Einfluß auf den Stoffwechsel. In dieser Beziehung stimmen sämtliche ältere und neuere Untersucher überein, und ebenso beweist die Möglichkeit, dass man sich im permanenten Wasserbad ohne Nachteil wochenlang aufhalten kann, die Indifferenz dieser Bäder für den Stoffwechsel zur Genüge.

IV. Mechanische und chemische Reize.

Es ist eingangs auseinandergesetzt worden, daß solche Reize in der Weise wirken, daß sie die physikalische Regulation vorzeitig unterbrechen und damit frühzeitig zu einer vermehrten Wärmeabgabe führen.

Das beweist eine Untersuchung von W. Winternitz (58), der in kühlem Vollbad eine stärkere Abkühlung der Versuchsperson erreichen konnte, wenn dieselbe gleichzeitig frottiert wurde, als ohne Friktion.

Auch fanden Winternitz und Pospischill (59) durch Respirationsanalysen, daß bei kühlen Bädern ein gleichzeitiges Frottieren sowohl die Sauerstoffaufnahme als die Kohlensäureauscheidung über das ohne gleichzeitigen mechanischen Reiz beobachtete Maß hinaussteigerten.

Allein es ist fraglich, ob die Durchbrechung der physikalischen Regulation die einzige Wirkung des mechanischen Reizes ist. Man könnte sich auch vorstellen, daß er direkt stoffwechselbeschleunigend wirkte. Dieser Ansicht hat wenigstens H. Winternitz Ausdruck gegeben, um die von ihm beobachtete sehr erhebliche Steigerung der Wärmeproduktion in heißem Sandbade zu erklären, die die von H. Salomon im Heißluftbade beobachtete bei weitem übertraf. Er sieht den Hautreiz dabei sowohl in der Beschaffenheit des Sandes selbst, als in der von ihm ausgeübten stärkeren Druckwirkung. Diese Ansicht ist um so weniger von der Hand zu weisen, als H. Winternitz in der Tat nachweisen konnte, daß chemische Reize den Stoffwechsel zu steigern vermögen.

Schon eine ältere Arbeit von Paalzow (60) hatte gezeigt, daß man durch Auflegen von Senfteigen oder durch Bürsten der Haut eine Steigerung der Körperwärme erzielen könne und für die Wirkung der Senfteige konnte Paalzow tatsächlich eine Vermehrung der Wärmeproduktion respirationsanalytisch am Kaninchen feststellen. Es waren sowohl die Sauerstoffzehrung als die Kohlensäureproduktion gesteigert, die erstere zwischen 6,7 und 51,2 %. Winternitz fand nun einwandsfrei, daß ein Senfzusatz in der therapeutisch üblichen Form zum indifferenten Bade sowohl den Sauerstoffverbrauch als die Kohlensäureproduktion ohne erhebliche Verschiebung des respiratorischen Quotienten erheblich und zwar bis zu 25 % steigerte. Die Steigerung ging parallel der Dauer und Reizstärke der Bäder und Winternitz bezieht sie, da weder die Atmung beeinflußt wurde, noch sichtbare Muskelkontraktionen vorhanden waren, ausschließlich auf gesteigerte Gewebsoxydationen. Daß derartige Senfbäder den Eiweißstoffwechsel nicht steigern, hat Köstlin gezeigt, so daß man die von Winternitz beobachtete Steigerung der Wärmeproduktion auf die Verbrennung stickstofffreier Substanzen beziehen muß. Es erscheint daher etwas auffallend, daß der respiratorische Quotient nicht im Sinne einer gesteigerten Kohlenhydratverbrennung verschoben ist.

Klinisch weit wichtiger als das Verhalten des Stoffwechsels bei Senfbädern ist die Wirkung der Soolbäder, die deswegen wiederholt untersucht sind. Die älteren Untersuchungen von Jacob (61, 62, 63) und von Leichtenstern fanden in der Wirkung selbst hochprozentiger Soolen keinen Unterschied gegenüber den einfachen Wasserbädern, nur Röhrig und Zuntz (64) konstatierten bereits 1871 eine erhebliche Steigerung der Kohlensäureproduktion und Sauerstoffzehrung im Vergleich zum ebenso temperierten Süßwasserbade am Kaninchen. Es hat dann Winternitz an gesunden

Erwachsenen die Wirkung sowohl von Bädern mit Kochsalzzusatz, als solchen mit Zusatz von Staßfurter Badesalz und reinem Chlorkali untersucht. Er sah nur eine höchst unbedeutende Steigerung der Zersetzungen um durchschnittlich 5,6 % (Höchstwert bei einstündiger Dauer 15 %).

Auch der Eiweißstoffwechsel nach Soolbädern ist mehrfach untersucht worden. Dommer sah am Hund eine ziemlich erhebliche Steigerung der N-Ausscheidung im 4 %igen indifferenten Soolbade, aber spätere Untersucher, mit Ausnahme von Robin (66), bestätigten dies nicht. Im Gegenteil, Keller (67) sowohl als Köstlin (65) fanden eine Verminderung des Eiweißzerfalles. Die Arbeiten von Robin und Keller sind methodisch nicht einwandfrei, dagegen ist die von Köstlin, die dem Laboratorium von Mering entstammt, wohl in dieser Beziehung nicht zu beanstanden. Er fand, daß einfache Kochsalzbäder ohne Einfluß auf den Stickstoffumsatz sind, daß dagegen Staßfurter Salzbäder denselben um ein Geringes verminderten. Als Ursache für diese Verminderung sieht Köstlin den Chlorkaligehalt der Bäder an, denn er fand dieselbe auch in Bädern mit reinem Chlorkali, dagegen vermißte er sie in Bädern von Chlormagnesium und Chlornatrium, die gleichfalls Bestandteile des Staßfurter Badesalzes sind.

So ergeben denn eigentlich die bisher erwähnten Untersuchungen, daß die im Versuch nachweisbare Wirkung sehr unbedeutend ist. Und doch beweist die klinische Erfahrung das Gegenteil. Jeder Arzt weiß, daß Soolbäder, namentlich bei skrofulösen Kindern, außerordentlich wirksam sind, so daß man sie nicht ohne Kontrolle des Körpergewichtes anwenden darf. Deswegen erscheint eine Arbeit von Heubner (68) sehr wichtig, der zum ersten Mal die Wirkung von Soolbädern nicht bei gesunden Erwachsenen. wie die früheren Untersucher, sondern bei je einem torpiden und je einem erethisch skrofulösen Kinde untersuchte. Die Arbeit bringt zwar keine Respirationsanalysen, sie zeigt aber auch so, völlig ausreichend, daß für derartige Kinder Soolbäder zu den eingreifendsten Prozeduren gehören. Unter der Bäderbehandlung blieb das Körpergewicht trotz reichlicher Ernährung stehen, die Stickstoffausscheidung stieg, der Eiweißansatz wurde entsprechend geringer. Eine Chlorretention ließ sich nicht nachweisen. Heubner, der namentlich auch die Wirkung der Soolbäder auf den Zirkulationsapparat beachtete, kommt zu dem Schluß, daß das Soolbad auf zwei Weisen in den Stoffwechsel eingreift, „durch Ebbe- und Flutbildung der Blutbewegung zwischen Körperinnern und der äußeren Oberfläche und durch eine Einwirkung auf die Ausbreitung der peripheren vasomotorischen und wohl auch sensiblen Nerven."

Während Heubner, wie schon bemerkt, Respirationsanalysen nicht beigebracht hat, sind diese von A. Löwy und F. Müller (70) in einer Arbeit über den Einfluß des Seeklimas und der Seebäder gegeben worden. Es lag bisher über die Wirkung der Seebäder auf den Stoffwechsel nur eine schon ältere Arbeit von Bennecke (71) aus dem Jahre 1858 vor (die Arbeit ist naturgemäß heute nicht mehr zu verwerten), in der Bennecke gefunden haben will, daß die Harnstoffmenge im Harn steigt, Harnsäure

und Phosphate dagegen in verminderter Menge ausgeschieden werden. Löwy und Müller bestimmten nun an drei Versuchspersonen die Respiration $^3/_4$—$4^3/_4$ Stunden nach dem Bade, das in üblicher Weise, also als kaltes Seebad genommen war. Sie beabsichtigten also nicht die Wirkung des kalten Bades an sich zu bestimmen, noch auch die Wirkung des Salzgehaltes, denn sonst hätten sie im letzteren Fall die Wirkung des indifferent warmen Seebades untersuchen müssen. Sie wollten vielmehr sehen, ob eine länger dauernde Nachwirkung des Seebades bestände, ihr Versuchsplan war also ähnlich dem Rubner's, dessen Publikation sie noch nicht kannten. Sie fanden zunächst und zwar bei den verschiedenen Personen verschieden stark ausgeprägt eine Aenderung des Atemtypus im Sinne des Cheyne-Stokes-Atmen, aber auch der Chemismus der Atmung war verändert und zwar ging merkwürdigerweise die Beeinflussung der Atemmechanik und des Atmungschemismus ganz parallel. Bei allen drei Versuchspersonen erwies sich der Gaswechsel gesteigert, am schwächsten bei der, die auch gegenüber dem Seeklima sich ziemlich refraktär gezeigt hatte, am stärksten bei der Person, bei welcher das Seeklima allein schon eine dauernde Einstellung des Ruhestoffwechsels auf ein höheres Niveau bewirkt hatte. Sie schließen also aus ihren Versuchen, daß das Seebad eine nicht auf seine Dauer beschränkte Anregung des Stoffwechsels zuwege bringt. Ganz interessant ist, daß die Beeinflussung des Appetits nicht parallel der des Stoffwechsels ging. Die Versuche sind deswegen wichtig, weil sie eben unter natürlichen Bedingungen, wie Seebäder tatsächlich genommen werden, angestellt sind. Sie stimmen inbezug auf die Konstatierung individueller Verschiedenheiten gut mit den S. 587 zitierten Versuchen Rubner's überein.

Für die Wirkung der Soolbäder ist endlich von verschiedenen Autoren noch eine Tatsache, und zwar zuerst wohl von Hiller (69), hervorgehoben worden. Es kann nämlich nach dem Bade ein Ueberzug von feinen Salzkristallen auf der Haut haften bleiben. Hiller meint, daß dieser vielleicht einen intensiveren Hautreiz ausübe, als das Bad selbst, und Schwenkenbecher (73), der als letzter Autor die Resorption verschiedener Stoffe durch die Haut untersuchte, betont, daß man sich eine solche Reizwirkung durch eine Wasserentziehung, die das hygroskopische Salz ausübt, wohl denken könne. Hautreize steigern aber, wie wir sehen, die Verbrennungen. Demgegenüber ist Frankenhäuser (72) zu einer sonderbaren Vorstellung gelangt. Er betont, daß die Wasserabgabe beim Menschen, da die Dampfspannung der Exspirationsluft fast konstant sei, in erster Linie von dem Feuchtigkeitsgehalt der Haut abhänge. Wenn nun nach Soolbädern ein feiner Salzüberzug auf der Haut zurückbleibe, so müsse er mit der Hautfeuchtigkeit eine konzentrierte Salzlösung bilden. Da nun aber Salzlösungen schwerer verdampfen wie Wasser, so setze dieser Salzüberzug die Wärmeabgabe herab, er wirke wie ein schützender Mantel. Für diese Wirkung sei natürlich nicht etwa die auf der Haut auskristallisierende Salzmenge wichtig, sondern die hygroskopische Eigenschaft der Salze. Franken-

häuser konnte auch experimentell zeigen, daß in der Tat eine mit einer hygroskopischen Salzlösung imprägnierte Hautstelle weniger Wasser abgibt, als sonst die Haut unter gleichen Bedingungen. Heubner hat bei seinen Versuchspersonen dieses angebliche Zurückbleiben von Salzpartikelchen nach dem Bade quantitativ geprüft. Es ließ sich Salz nur in sehr geringer, wohl praktisch kaum in Betracht kommender Menge nachweisen.

H. Winternitz hat weiter die Wirkung der kohlensäurehaltigen Bäder auf den Stoffwechsel untersucht. Das Resultat war insofern ein merkwürdiges, als er nur ein Ansteigen der Werte für die Kohlensäureexhalation, nicht aber ein entsprechendes Ansteigen der Sauerstoffzehrung beobachtete. Daneben wurde die Atemgröße beträchtlich vermehrt gefunden. Winternitz konnte darlegen, daß diese Vermehrung der Kohlensäureausscheidung durch eine Resorption der Kohlensäure von der Haut aus zu erklären ist. Die Vermehrung des Atemvolums will Winternitz zum Teil aus der vermehrten CO_2-Resorption, zum Teil aus der durch die Kohlensäure bedingten sensiblen Reizung erklären. Ein Salzzusatz von Chlornatrium und Chlorcalcium, wie er den natürlichen kohlensäurehaltigen Quellen entspricht, steigerte die Resorption der Kohlensäure. Zu dieser Untersuchung ist zunächst zu bemerken, daß auch Schwenkenbecher eine Resorption der Kohlensäure von der Haut aus nachweisen konnte, angefügt mag auch werden, daß G. Zülzer (74) bei Sauerstoffbädern, die man ja neuerdings als Ersatz der Kohlensäurebäder empfohlen hat, eine Resorption von Sauerstoff nur in geringem Maße, etwa $^1/_{100}$ der Lungenaufnahme nachweisen konnte. Vor allem muß aber betont werden, daß augenscheinlich die Winternitz'sche Untersuchung, so wertvoll sie auch ist, deswegen den praktischen Kern der Frage nicht trifft, weil sie im indifferent warmen Bade angestellt ist. Die Wirkung der Kohlensäurebäder beruht in praktischer Beziehung aber darauf, daß der Kohlensäuregehalt kühle Bäder längere Zeit ertragbar macht, weil sich die Haut dadurch rötet und man im kohlensäurehaltigen Bade bekanntlich nicht friert. Es hätte also eigentlich die Wirkung eines kühlen Wasserbades und die eines gleichtemperierten kohlensäurehaltigen Bades respirationsanalytisch verglichen werden müssen. A priori würde man sich zwar vorstellen, daß das kohlensäurehaltige Bad, da es die physikalische Regulation vorzeitig bricht, und die Haut rötet, in gleicher Weise wie die Frottierung zu einer vermehrten Wärmeabgabe und sekundär zur Steigerung der Wärmeproduktion führt. Allein nach einer Auseinandersetzung Senators kann man die Frage aufwerfen, ob das kohlensäurehaltige kühle Bad eben so viel Wärme als ein einfaches Wasserbad entzieht.

Im kohlensäurehaltigen Bade bedeckt sich die Haut bekanntlich mit Gasblasen. Senator und Frankenhäuser (75) machten nun darauf aufmerksam, daß Kohlensäure und Wasser ein verschiedenes Wärmeleitungsvermögen und eine verschiedene Wärmekapazität besitzen. Kohlensäure von 25° C. wirkt als Wärmereiz, Wasser von 25° C. als Kältereiz. In der

Kontrastwirkung beider sehen die genannten Autoren die spezifische Wirkung dieser Bäder. Da man nun wohl annehmen muß, daß von der Haut an die mit Kohlensäure bedeckten Stellen weniger Wärme abgegeben wird als an die vom Wasser berührten, so ist es wohl theoretisch denkbar, daß das Gasbad in der Tat weniger Wärme entzieht, als das gleichtemperierte einfache Wasserbad. Eine Untersuchung dieser Frage liegt aber freilich bisher nicht vor; nur soviel kann ich mit Bestimmtheit behaupten, daß man mit kühlen kohlensauren Bädern die Temperatur Fiebernder ebenso gut herabdrücken kann, als mit einfachen Wasserbädern.

Die Schwefelbäder sind gleichfalls von Winternitz in ihrer Wirkung auf den Stoffwechsel untersucht worden. Er fand dieselben ohne Einwirkung auf den Gaswechsel.

Kurz ist noch die Wirkung der Moor- und Schlammbäder zu erwähnen. Für sie gelten ähnliche Ueberlegungen wie für die Kohlensäurebäder. Die im Verhältnis zum Wasser geringere Wärmekapazität des Moores läßt in ihm höhere Temperaturen ertragen als im Wasser. Von Bedeutung für die Wirkung auf den Stoffwechsel könnte noch die chemische Reizwirkung des Moores, das ja vielfach freie Säuren enthält, sowie die Konsistenz, die Schwerbeweglichkeit desselben sein. Wirklich exakte Untersuchungen namentlich Respirationsanalysen liegen nicht vor. Eine Arbeit von Nenadovicz (76), die zu dem Schluß kommt, daß kühle Moorbäder „die Muskelsubstanz angreifen, die Nervensubstanz aber schonen und daß heiße Moorbäder umgekehrt wirken“ scheint mir den Bedingungen einer exakten Untersuchung nicht zu genügen. Endlich ist in der neueren Zeit viel von der Wirkung radioaktiver Substanz oder wenigstens Radioemanation bei Bädern, namentlich bei Mineralbädern die Rede gewesen. Es soll ein Einfluß dieser auf den Stoffwechsel der Gewebe keineswegs in Abrede gestellt werden. Bisher liegen aber keine Untersuchungen vor, die die Annahme einer derartigen Wirkung über den Wert einer Vermutung hinaus sicherten.

Nachgetragen mag hier zum Schluß des Kapitels noch eine Arbeit von Siegel (77) werden, der den Einfluß kurmäßiger hydriatischer Prozeduren auf die Oxydation des Benzols im Organismus prüfte. Es wurde eine Reihe von Tagen untersucht, auch an solchen, an denen nicht gebadet war. Die Ergebnisse waren individuell sehr verschieden. Immerhin steigerten die kalten Prozeduren die Phenolausscheidung deutlich auch in der Vorperiode und ebenso ja noch in höherem Maße wirkte das Schwitzverfahren. Für die Soolbäder gestattete eine Untersuchung bei indifferenter Temperatur keine Schlüsse. Die thermisch differenten Soolbäder waren aber in ihrer Wirkung gleichtemperierten Wasserbädern keineswegs gleichzusetzen, sondern in ihrem Effekt intensiver und vor allem nachhaltiger.

Wenn man nun das bisher Gesagte zusammenfaßt, so ergibt sich für die allgemeine Beeinflussung des Stoffwechsels durch Bäder, daß sowohl kalte wie warme Bäder die Stoffwechselvorgänge steigern, die indifferent warmen dagegen nicht, es ergibt sich ferner, daß sowohl

mechanische wie chemische Reize, die mit den Bädern kombiniert werden, diese Wirkung steigern, sei es durch vorzeitige Unterbrechung der physikalischen Regulation, sei es durch ihre spezifische Reizwirkung.

Der quantitative Umfang der erzielten Steigerung des Stoffwechsels ist dagegen nur sehr schwer zu schätzen. Auch die Untersuchungen über die Nachwirkungen können nicht Anspruch darauf machen, ein wirklich genaues Bild zu geben, weil die Bedeutung der Körperbewegung nicht genug zum Ausdruck kommt. Im allgemeinen steigert das kalte Bad die Stoffzersetzungen weit mehr, weil es eben Bewegungsdrang zur Folge hat. Die heißen Prozeduren dagegen, die eher ein Gefühl der Müdigkeit und eingeschränkte Bewegungen zur Folge haben, können damit nicht konkurrieren, denn nimmt man z. B. an, daß wirklich die Stoffzersetzung während einer Stunde durch ein heißes Bad um 100% gesteigert wäre, so würde das doch im ganzen nur den 24. Teil der täglichen Kalorienmenge ausmachen. Es stimmen damit übrigens auch klinische Erfahrungen überein, die z. B. F. Hirschfeld einmal zu dem Ausspruch veranlaßten, daß Schwitzprozeduren bei Entfettungskuren weit mehr durch Herabsetzung des Appetites wirken als durch Steigerung der Zersetzungen. Meiner Ansicht nach wirken sie bei derartigen Kuren besonders dadurch, daß sie das Ertragen von Kaltprozeduren, die man ihnen folgen läßt, erleichtern.

Die qualitative Verminderung des Stoffwechsels — die Erhöhung des Eiweißzerfalls — kommt für kalte Bäder praktisch nicht in Betracht, denn so gewaltsame Prozeduren, die die Körpertemperatur erniedrigen, wendet man therapeutisch nicht an, für die heißen Bäder scheint sie auch nur dann von Bedeutung, wenn wirklich erhebliche Steigerungen der Körpertemperatur dadurch erzielt werden. Als ganz besonders wichtig aber muß scharf betont werden, daß alle vorliegenden Untersuchungen eine große individuelle Verschiedenheit in der Beeinflussung des Stoffwechsels durch Bäder und ähnliche Wasserprozeduren ergeben.

Auf die Beeinflussung der Atemmechanik ist absichtlich nicht näher eingegangen, da diese mit dem Stoffwechsel nur insofern zu tun hat, als sie vermehrte Muskelarbeit bedeutet.

Dagegen müssen noch einige Einzelfragen des Stoffwechsels berührt werden.

V. Die Sekretionen bei Badeprozeduren.

Kalte Bäder steigern die Urinsekretion vorübergehend. Bei normal leistungsfähigem Zirkulationsapparat werden aber diese Schwankungen in der Folge wieder ausgeglichen, sodaß sie auf die 24stündige Menge ohne Einfluß sind. Die Steigerung der Sekretion hängt ab von der durch die Kälte erzeugten Steigerung des Blutdrucks, vielleicht auch von vasomotorisch bedingten Schwankungen im Kaliber der Nierengefäße, das haben die Arbeiten von Müller (78), Grefberg (79) Delezenne (80), Wertheimer (81) und Lambert (82) ergeben.

Bei insuffizientem Zirkulationsapparat können kalte Bäder auf dem Wege der Verbesserung der Zirkulation diuretisch wirken.

Bei heißen Bädern wird natürlich die Wasserausscheidung durch die Nieren entsprechend der starken Wasserausscheidung durch den Schweiß vermindert. Die letztere kann bekanntlich sehr ausgiebig sein und ein Kilogramm Flüssigkeit und mehr betragen.

Ueber den Salzstoffwechsel liegen erschöpfende Untersuchungen nicht vor, die Bestimmung der Phosphatausscheidung nach heißen Bädern von Linser und Schmid ist bereits oben erwähnt worden.

Die Azidität des Urins nach kalten wie heißen Prozeduren ist von A. Straßer und Kuthy (83) und Krauß (84), von Letzterem unter der Leitung von F. Kraus untersucht worden. Trotzdem diese Autoren mit derselben Methode (der Lieblein'schen Modifikation der Freund'schen Methode) arbeiteten, kamen sie zu genau entgegengesetzten Resultaten, Krauß fand, daß heiße Bäder eine Abnahme, kalte dagegen eine Zunahme der Azidität zur Folge hatten. Da wie schon erwähnt Schilling nach kalten Bädern ein starkes Ansteigen der Ammoniakwerte, ohne gleichzeitige Steigerung des Wertes für die Gesamtstickstoffelimination fand, dürfte dieser Krauß'sche Befund wohl mehr Zutrauen verdienen, als der entgegengesetzte von Straßer und Kuthy. Die auch nach heißen Bädern von Schilling und Linser und Schmid gefundene Vermehrung der Ammoniakmenge geht dagegen der Steigerung der Gesamtstickstoffmenge parallel.

Erwähnt mag werden, daß nach starken Abkühlungen beim Tier fast regelmäßig Eiweiß sowohl als auch Zucker und Milchsäure im Urin von Araki (85) beobachtet wurde. Araki hat ihr Auftreten durch ungenügende Oxydation erklärt, sie also als intermediäre Stoffwechselprodukte betrachtet (vergl. T. I S. 853). Zucker und Milchsäure werden nur bei sehr brüsken und starken Abkühlungen beobachtet, ihr Auftreten kommt in praxi kaum in Betracht, dagegen gilt das nicht für das Eiweiß. Es kommt vielmehr Albuminurie gelegentlich schon nach kühlen Bädern, wie sie wirklich genommen werden, bei dazu disponierten Individuen vor. Nach der letzten Publikation von Rem. Picci (86) über diese Frage scheint dies in erster Linie junge Leute, die zur Pubertätsalbuminurie neigen, zu betreffen.

Kurz muß noch der paroxysmalen Kältehämoglobinurie gedacht werden. Manche Menschen bekommen nach Kältewirkungen, besonders nach kalten Bädern eine akute Hämoglobinurie. Die Literatur über das Zustandekommen dieser Hämoglobinurie ist außerordentlich groß, da natürlich sie für den Ausbau der Lehre von den Hämolysinen ein dankbares Objekt bildet. Es würde zu weit abführen, diese Literatur in extenso hier zu besprechen. Der letzte Bearbeiter der Frage J. Donath (87) gibt sie ausführlich, und es mag deshalb auf diese Veröffentlichung verwiesen werden. Donath kommt auf Grund des vorliegenden Materiales und eigner Untersuchungen zu dem Schluß, daß der Blutzerfall weder als direkte Wirkung der Kälte auf die roten Blutkörperchen noch als

ein rein mechanische Schädigung derselben aufzufassen ist, sondern daß er vielmehr von einer durch die Kälte bedingten hämolytischen Wirkung des Blutplasmas abhängt.

Endlich haben französische Autoren nach kalten Bädern bei Infektionskrankheiten den Bouchard'schen urotoxischen Quotienten erheblich gesteigert gefunden [Roque und Weil (88), Igelranz und Dehon (89)].

Weit wichtiger als die Beeinflussung der Urinsekretion ist die der Schweißsekretion, die ja in erster Linie die physikalische Regulation gegen Hitze bewirkt. Daß die Wasserausscheidung sehr beträchtlich sein kann, ist schon gesagt worden, sie wird, wenn man das nicht künstlich hindert, bald durch Aufnahme ersetzt, sodaß selbst nach einer längeren Reihe von Schwitzprozeduren das Körpergewicht nicht zu sinken braucht. Die Ausscheidung an organischen Substanzen und Salzen durch den Schweiß ist vielfach untersucht worden. Es werden wechselnde Mengen von Salzen, besonders aber Kochsalz ausgeschieden. Der letzte Untersucher Camerer (90) fand auf 100 g Trockensubstanz des Schweißes 50,60 g Asche, 10 g Fett und 10 g Stickstoff. Von letzteren waren 34 % Harnstoff-N und 7,5 Ammoniak-N. Außerdem wurde auch etwas Harnsäure bei Gesunden gefunden, die Magnus-Levy im Schweiß von Gichtikern vermißt hatte. Die Gefrierpunktserniedrigung des Schweißes liegt nach H. Strauß gewöhnlich unter 0,39°, sie ist also geringer als die des Blutserums. Bei Nierenkranken scheinen sowohl stickstoffhaltige als anorganische Substanzen in erhöhtem Maße ausgeschieden werden zu können. Leube konnte Harnstoff sogar in kristallinischer Form auf der Haut nachweisen. Später haben v. Noorden (91) und Köhler (92) den Schweiß Nierenkranker auf Stickstoffgehalt untersucht, und der letztere wenigstens hat ziemlich erhebliche Mengen Stickstoff darin gefunden. Auch die Gefrierpunktserniedrigung fand Strauß (93, 94) bei Nephritikern häufig stärker als bei Gesunden, und zwar namentlich den chlorfreien Anteil derselben. Grade deswegen riet er zur Bekämpfung von urämischen Beschwerden Schwitzprozeduren an, und zwar in Verbindung mit mäßiger Wasserzufuhr. Dagegen meint er entsprechend seiner Auffassung der Bedeutung der Kochsalzretention für die Entstehung der Oedeme, daß man zur Beseitigung der Oedeme Nephritiker nur schwitzen lassen solle, wenn der Schweiß wenigstens 0,6 % Chlornatrium enthielte. Ganz interessant ist ein Befund von Bendix (95). Er konnte zwar weder die Gefrierpunktserniedrigung des Blutes bei Gesunden durch Schwitzverfahren ändern, noch das Fortschreiten der Gefrierpunktsdepression bei doppelseitig nephrektomierten Hunden dadurch verhindern, wohl aber gelang es ihm die pathologisch erhöhte Gefrierpunktsdepression des Blutes bei chronischer Nephritis durch Schwitzen zur Norm zurückzuführen.

Bei stärkeren Schwitzprozeduren kann, wie Leube (96) das zuerst konstatierte, auch Eiweiß allerdings in geringer Menge in den Schweiß übergehen, bei Nephritikern fand ich gleichfalls öfter Spuren von Eiweiß im Schweiß.

Daß auch Arzneimittel, z. B. Quecksilber und Jod in den Schweiß

übertreten, ist bekannt. Für die Ausscheidung des Jodes fand kürzlich Kellermann (97) mit einer neuerdings mehrfach angegriffenen Methode, daß sie im Schweiß gegenüber der Ausscheidung durch den Urin ganz minimal sei. Daß endlich französische Autoren, z. B. Arloing (98) und Mavroyanis im Schweiß auch ebenso wie im Urin toxische Substanzen fanden, mag nur beiläufig erwähnt werden.

Wenig untersucht ist der Einfluß von Badeprozeduren auf die Sekretion der Verdauungsdrüsen. Kowalski (99) will gefunden haben, daß heiße Bäder die (12stündig gemessene) Gallensekretion erhöhen. Kurze kalte Duschen führten nur eine vorübergehende Steigerung herbei, die Kowalski durch die tiefere Inspiration und stärkeren Zwerchfellkontraktionen zu erklären versucht.

Betreffs der Magensaftsekretion hat Penzoldt (100) gefunden, daß warme Umschläge die freie Salzsäure eher auftreten ließe, kalte Bäder dagegen ihr Auftreten verzögern und sie auch früher verschwinden ließe. Endlich hat man die Azidität des Magensaftes während oder nach dem Dampfbad untersucht. Simon (101) glaubte sich von einem stärkeren Sinken derselben einige Stunden nach dem Dampfbad überzeugt zu haben, doch konnten weder Edel (102), noch Du Mesnil (103) diesen Befund bestätigen.

VI. Lokale Beeinflussung des Stoffwechsels durch Badeprozeduren.

Während wir bisher nur den allgemeinen Stoffwechsel betrachteten, wollen wir nun noch diejenigen Veränderungen schildern, die an zirkumskripter Stelle durch hydriatische Prozeduren möglich sind. Dieselben können auf zweierlei Weise zu Stande kommen. Einmal dadurch, daß wirklich die Gewebe erheblich in ihrer Temperatur verändert werden und dann als sekundäre Folge einer durch die Badeprozeduren erreichten Anämie bzw. Hyperämie, über deren Wirkung auf den Stoffwechsel Bier's Untersuchungen manches neue Licht verbreitet haben.

Wir wissen aus zahlreichen Untersuchungen (Literatur in meiner Hydrotherapie), daß Kälte sehr erheblich in die Tiefe dringen kann, Wärme dies dagegen, weil sie zu einer sehr ergiebigen Durchblutung führt, viel weniger tut. Wir wissen auch, daß verschiedene Temperaturen die Stoffwechselvorgänge der Gewebe recht erheblich beeinflussen. Besonders gut untersucht ist in dieser Richtung das Verhalten des Nervensystems. So hat z. B. Biedermann (104) die enorm gesteigerte Reflexerregbarkeit des abgekühlten Frosches auf eine Veränderung des Stoffwechsels zurückgeführt, indem er der Vorstellung Raum gibt, daß Assimilation und Dissimilation im Stoffwechsel ein verschiedenes Temperaturoptimum haben könnten. Auch v. Frey sieht in der Tatsache, daß die Nerven des Frosches, der in kühlem Wasser lebt, für den konstanten Strom erregbar werden, nicht eine direkte Wirkung der Kälte, sondern hält sie bedingt durch einen in der Kälte veränderten Stoffwechsel. Endlich hat Verworn (105) und seine Schüler gefunden, daß Kälte die Ganglienzellen

veranlaßt, Sauerstoff aufzuspeichern und den Verbrauch desselben herabzusetzen, während Wärme den letzteren erleichtert.

Auch über die Temperaturwirkung auf die Muskulatur sind eine Reihe von Tatsachen bekannt, z. B. die Aenderung der Zuckungskurven des quergestreiften Muskels beim Kaltblüter, wie sie Gad und Heymann beschrieben haben und ebenso die Veränderungen des Tonus der glatten Muskulatur, der bei Kalt- und Warmblütern im allgemeinen durch Kälte erhöht und durch Wärme vermindert wird.

Daß Wärme Stoffwechselvorgänge beschleunigen kann geht aus dem bekannten Versuch Penzo's (106) hervor, der von zwei bei verschiedenen Temperaturen gehaltenen Ohren eines jungen Kaninchens stets das erwärmte ein stärkeres Wachstum zeigen sah. Praktisch weit wichtiger ist, daß erwärmt gehaltene Wunden wie Penzo und später Bier nachwiesen sich rascher vernarben. Zweifellos handelt es sich dabei nicht so sehr um die direkte Wirkung der Wärme, als um die der Hyperämie, denn Liek (107) konnte z. B. nachweisen, daß auch an einem durch Sympathikusdurchschneidung hyperämisch gemachten Kaninchenohr Wunden auffallend rasch heilen, und Bidder (108) hatte schon vor Jahren gefunden, daß beim jungen Kaninchen das des Sympathikus beraubte Ohr stärker wüchse.

Klinisch wichtig endlich ist die Wirkung differenter Temperaturen auf die Resorption. Es haben bereits die Untersuchungen von Sassetzky (109) und von Kossa (110) vor längerer Zeit den Nachweis erbracht, daß bei subkutaner Gabe von Giften eine Erwärmung der Injektionsstelle die Resorption und die Wirkung beschleunigt, eine Abkühlung sie verzögert oder auch gänzlich aufhebt.

In sehr schöner Weise hat dann die Beeinflussung der Resorption Klapp (111) durch Verwendung von Milchzuckerlösungen demonstrieren können, da Milchzucker quantitativ im Urin ausgeschieden wird. Sowohl bei subkutaner als auch bei intraperitonealer Einverleibung hemmte Kälte die Resorption, Wärme steigerte sie dagegen.

Auch hier kommt für die resorptionssteigernde Wirkung wohl die durch die Wärme gesetzte Hyperämie in erster Linie in Betracht. Denn laparotomierte Klapp (112) seine Versuchstiere, unmittelbar nachdem er sie aus dem lokalen Heißluftbade herausgenommen hatte, so erwies sich das Peritoneum und zwar sowohl das parietale als auch das viszerale stark hyperämisch.

Die Versuche Klapp's sind deswegen wichtig, weil sie eine klare Deutung der Wirksamkeit heißer Lokalbäder auf die Organe der Bauchhöhle geben, die man ja in praxi z. B. für die Wirkung der Moorbäder und Heißluftbäder auf Beckenexsudate längst kannte, denn daß Hyperämie nicht nur die Resorption gelöster Flüssigkeiten zu beschleunigen vermag, sondern auch direkt auflösende Wirkung auf Exsudate hat, dürfte nach den Auseinandersetzungen Bier's nicht zweifelhaft sein.

So sehen wir denn, daß auf dem Wege einer veränderten Blutverteilung Badeprozeduren Einfluß auf den lokalen Stoffwechsel gewinnen.

VII. Ueber Blutverteilung und Beeinflussung der Blutzusammensetzung durch Badeprozeduren.

Das Studium der unter dem Einfluß differenter Temperaturen veränderten Verteilung des Blutes hat ergeben, daß es sich um außerordentlich komplizierte und in ihren Einzelheiten durchaus noch nicht klar erkannte, sowohl hydrostatisch als durch Gefäßreflexe bedingte Verschiebungen der Blutmenge und -strömung handelt. Es würde weit abführen, wenn ich die Details dieses Forschungsgebietes hier darstellen wollte, ich verweise auf die Schilderung in meiner Hydrotherapie — nur soviel mag gesagt werden, daß mit Ausnahme der eben erwähnten lokalen Beeinflussungen der Bauchorgane ein gewisser Gegensatz zwischen dem Blutgehalt der äußeren Bedeckungen und der inneren Organe speziell des Splanchnikus-Gebietes zu bestehen scheint. Ist das eine Gebiet hyperämisch, wird das andere anämisch und umgekehrt. Der Gegensatz ist kein absoluter und ausnahmsloser, aber da man durch die Bäder die Blutversorgung der Haut sehr erheblich beeinflussen kann, so kann als sicher gestellt betrachtet werden, daß Badeprozeduren auch einen erheblichen Einfluß auf die Blutversorgung und damit die Ernährung aller auch der inneren Organe gewinnen können. Daß dieser Umstand für die Tätigkeit der Organe und für ihren Stoffwechsel von allergrößter Bedeutung ist, leuchtet ohne weiteres ein.

Es wird nun aber nicht nur die Verteilung des Blutes, sondern auch seine Zusammensetzung durch Badeprozeduren verändert. Kälte kann z. B. die Zahl der Blutkörperchen im Kubikmillimeter erheblich beeinflussen. Auch über diese Veränderungen liegt eine große Literatur vor, die ich in dem mehrfach erwähnten Buche kritisch zu ordnen versucht habe. Diese Schwankungen in der Blutzusammensetzung, soviel steht fest, sind rasch vorübergehende und wenn man ihnen auch gewiß nicht eine Einwirkung auf den Stoffwechsel wird absprechen wollen, so kann dieser jedenfalls ein nachhaltiger kaum sein.

VIII. Wirkung der Badeprozeduren auf die Allgemeingefühle.

Einige Worte sollen endlich noch über die durch Badeprozeduren ausgelösten Allgemeingefühle gesagt werden, da diese, wie schon öfter erwähnt wurde, in sehr direkter Beziehung zum Stoffwechsel stehen.

Kalte Prozeduren haben im allgemeinen einen erfrischenden, länger ausgedehnte warme Prozeduren eine müdemachende Wirkung.

Durch die ersteren wird die Neigung zur Muskeltätigkeit geweckt, durch die letzteren eher eingeschränkt. Durch eine ergometrische Untersuchung konnten Vinay und Maggiore (113) nachweisen, daß kalte Badeprozeduren sowohl die Leistungsfähigkeit des Muskels steigert als die Ermüdung hinausschiebt, während warme Bäder im umgekehrten Sinne wirken. Es ist wohl sehr wahrscheinlich, daß diese Allgemeingefühle der Erfrischung und Müdigkeit mit Muskelgefühlen und mit der chemi-

schen Wärmeregulation zusammenhängen. Bei einem Kälteangriffe rüstet sich der Muskel gewissermaßen zur Abwehr und bei intensiverer Wärmeentziehung tritt sogar zwingender Bewegungsdrang ein, bei Wärmezufuhr oder Störung andererseits wird sorgfältig jeder Leistungszuwachs arbeitender Organe vermieden und wird die physikalische Regulation, besonders die Wasserverdunstung noch eingeschränkt, so tritt bleierne Müdigkeit ein, noch ehe es zum Ausbruch des Schweißes kommt (Rubner). Die Wirkung dieser Allgemeingefühle und der durch sie veranlaßten Muskeltätigkeit bezw. Ruhe überwiegt nun augenscheinlich die direkte Beeinflussung des Stoffwechsels erheblich. In ihr haben wir die Hauptwirkung der Badeprozeduren auf den Stoffwechsel zu sehen. Sie ist aber, namentlich da sie auch individuell außerordentlich wechselt, der exakten quantitativen Analyse kaum zugänglich.

Literatur.

1. Wick, Ueber die physiologischen Wirkungen verschiedener warmer Bäder und über das Verhalten der Eigenwärme im allgemeinen. Wien. kl. W. **1894**. Nr. 36 u. 37 und Beiträge zur klin. Med. u. Chirurg. **6**. 1894.
2. Kisch, Eulenburg's Realenzyklop. Artikel Bäder.
3. Leichtenstern, Balneotherapie in Ziemßen's Handbuch.
4. Rieß, Ueber die Wasserausscheidung des menschlichen Körpers durch Haut und Nieren bei thermisch indifferenten Bädern. Experim. Arch. **24**. 65. 1888.
5. Oehler, Ueber die Hauttemperatur gesunder Menschen. D. Arch. med. **80**. 245.
6. Rubner, Arch. für Hygiene. **25**. 24.
7. A. Löwy, Ueber den Einfluß der Abkühlung auf den Gaswechsel des Menschen. Pflüger's Arch. **46**. 189. Dort die ausführliche Literatur. **1890**.
8. Johannson, Ueber den Einfluß der Temperatur in der Umgebung auf die Kohlensäureabgabe des menschlichen Körpers. Skand. Arch. Phys. **7**. 123. 1896.
9. Rubner, Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung. Leipzig und Wien. F. Deuticke. S. 220. 1902.
10. Speck, Die Physiologie der Atmung. S. 173. 1892.
11. Riethus, Beobachtungen über den Gaswechsel kranker Menschen usw. Experim. Arch. **44**. 267ff.
12. Babák, Ueber Wärmeregulation des Neugeborenen. Pflüger's Arch. **89**. 154. 1902.
13. Liebermeister, Pathologie und Therapie des Fiebers.
14. Rubner in v. Leydens Handbuch der Ernährungstherapie. **1**. 63.
15. v. Jürgensen, Zur Lehre von der Behandlung fieberhafter Krankheiten mittels des kalten Wassers. Theoretische Vorstudien. D. Arch. med. **4**. 1868. 323.
16. Ignatowski, Der Wärmehaushalt des Menschen nach Bädern und Duschen. Arch. für Hygiene. **51**. 320. 1904.
17. Lefèvre, Topographie thermique après le bain. Recherches sur la marche et les lois du réchauffement chez les homoeothermes. Archs. d. Phys. **5**. Série 10. 495. 1898.
18. C. Hirsch u. O. Müller, Beiträge zur Wärmetopographie der Warmblüter usw. D. Arch. Med. **75**. 287. 1902.
19. Rubner, Die Wirkung kurzdauernder Bäder und Duschen. Arch. für Hygiene. **46**. 390. 1903.

20. Nasaroff, Einige Versuche über künstliche Abkühlung und Erwärmung warmblütiger Tiere. Virch. Arch. **90**. 482. 1882.
21. Durig u. Lode, Ergebnisse einiger Respirationsversuche nach wiederholten kalten Bädern. Arch. für Hygiene. **39**. 46. 1901.
22. Dieselben, Ueber die Kohlensäureausscheidung nach wiederholten kalten Bädern. M. med. W. **1900**. Nr. 4.
23. Sander Ezn, Der respiratorische Gasaustausch bei großen Temperaturveränderungen. Abh. d. k. sächs. Ges. math.-phys. Klasse. 1877.
24. Voit, Ueber die Wirkung der umgebenden Luft auf die Zersetzung. Zt. Biol. **14**. 57. 1878.
25. Lépine u. Floward, Gazette médicale de Paris. **1880**. 162.
26. Dommer, Ueber den Einfluß verschiedener Bäder auf den Eiweißzerfall. Zt. klin. M. **11**. 518.
27. Formanék, Ueber den Einfluß kalter Bäder usw. Zt. phys. Ch. **19**. 271. 1894.
28. A. Straßer, Verhalten des Stoffwechsels bei hydriatischer Therapie. Wiener Klinik **1895** und Festschrift für Winternitz 1897.
29. Th. Schilling, Beiträge zur Frage der Ammoniakausscheidung. D. Arch. Med. **84**. 311. 1905.
30. Pflüger, Ueber Wärme und Oxydation der lebendigen Materie. Pflüger's Arch. **18**. 247. 1878.
31. Litten, Ueber die Einwirkung erhöhter Temperatur auf den Organismus. Virch. Arch. **70**. 10. 1877.
32. Simanowski, Untersuchungen über den tierischen Stoffwechsel unter dem Einfluß einer künstlich erhöhten Körpertemperatur. Zt. Biol. **21**. 1. 1885.
33. Speck, Untersuchungen über den Einfluß warmer Bäder auf den Atmungsprozeß. D. Arch. Med. **37**. 1885 und Physiologie des menschlichen Atmens. Leipzig. S. 173. 1892.
34. F. Voit, Ueber den Eiweißumsatz bei künstlich erhöhter Körpertemperatur. Sitzungsber. der Gesellsch. f. Morphol. u. Physiol. München. S. 120. 1895.
35. H. Winternitz, Ueber den Einfluß heißer Bäder auf den respiratorischen Stoffwechsel. Klinisches Jahrbuch von Flügge und von Mering. **7**. 299. 1899.
36. Derselbe, Ueber die Wirkung verschiedener Bäder, insbesondere auf den Gaswechsel. Habilitationsschrift. Halle. 1902.
37. Ignatowski, Der Wärmehaushalt beim Menschen nach Bädern und Duschen von verschiedener Temperatur. Arch. f. Hygiene. **51**. 319. 1904.
38. Salomon, Ueber die Wirkung der Heißluftbäder und der elektrischen Lichtbäder. Zt. diät. Ther. **5**. H. 3. 205. 1901.
39. Linser u. Schmid, Ueber den Stoffwechsel bei Hyperthermie. A. Arch. med. **79**. 514. 1904.
40. Bier, Die Hyperämie. Vogel. Leipzig. 1906.
41. Löwy, Stoffwechseluntersuchungen im Fieber und bei Lungenaffektion. Virch. Arch. **126**. 218. 1891.
42. Baeltz, Artikel heiße Bäder in Stintzing-Penzold's Handbuch der speziellen Therapie.
43. C. Hirsch u. O. Müller, Beiträge zur Wärmetopographie der Warmblüter. D. Arch. Med. **75**. 287. 1902.
44. Naunyn, Beiträge zur Fieberlehre. B. klin. W. **1869**. No. 4 und Arch. f. Anat. u. Physiol. 1870.
45. Paul Richter, Experimentaluntersuchung über Antipyrese etc. Virch. Arch. **123**. 118. 1891.

46. Schleich, Ueber das Verhalten der Harnstoffproduktion bei künstlicher Steigerung der Körpertemperatur. Experim. Arch. 1875.
47. Koch, Ueber die Ausscheidung des Harnstoffs usw. Zt. Biol. **19. 447. 1883.**
48. E. Formánek, Ueber den Einfluß heißer Bäder auf die Stickstoff- und Harnsäureausscheidung. Sitzungsbericht d. K. K. Akad. d. Wiss. math. nat. Klasse. **3.** 101. 278. 1892.
49. Topp, Ueber den Einfluß heißer Bäder auf den Organismus. Inaugural-Diss. Halle. 1903.
50. Bornstein, Ueber den Einfluß heißer Bäder auf den Stoffwechsel. Deutsche med. Zt. **1895.** N. 46.
51. Schulte Overberg, Ueber die Einwirkung hoher Außentemperaturen auf den Glykogenbestand der Leber. Dissert. Würzburg. 1894.
52. Senator u. Richter, Ueber den Stoffwechsel bei Hyperthermie mit besonderer Berücksichtigung des Glykogens. Zt. klin. M. **1. 54.**
53. Martin, Ueber den Einfluß künstlich erhöhter Temperatur auf die Art des Eiweißgehalts. Experim. Arch. **40.** 453.
54. Frey u. Heiligenthal, Die heißen Luft- und Dampfbäder in Baden-Baden. Leipzig. 1881.
55. Driver, zit. nach d. Lehrb. d. kl. Hydroth. v. Matthes. S. 87. **1903.**
56. Lüthje, Ueber den Einfluß der Außentemperatur auf die Größe der Zuckerausscheidung. Kongr. f. inn. Med. S. 268. 1905.
57. Bendix, Ueber die Wechselbeziehungen zwischen Haut- und Nierentätigkeit. D. med. W. **1904.** 7.
58. W. Winternitz, Hydrotherapie auf physiologischer und klinischer Grundlage. 2. Aufl. S. 227.
59. Winternitz u. Pospischil, Neuere Untersuchungen über den respiratorischen Gaswechsel nach chemischem und mechanischem Einfluß. Bl. f. kl. Hydroth. **1893.** Nr. 1—5.
60. Paalzow, Ueber den Einfluß der Hautreize auf den Stoffwechsel. Pflüger's Arch. **4.** 492. 1871 und Dissert. Bonn.
61. Jacob, Untersuchung über die Wärmequantität im Süßwasser, Salzwasser und kohlensaurem Stahlbade etc. Virch. Arch. **62.** 1875.
62. Derselbe, Gibt es hautreizende Bäder oder nicht? Virch. Arch. **98. 100.** 1883.
63. Derselbe, Qualitative und quantitative Untersuchung der wichtigsten hautreizenden Bäder. B. klin. W. **1877.** Nr. 16.
64. Röhrig u. Zuntz, Zur Theorie der Wärmeregulation und der Balneotherapie. Pflüger's Arch. **4.** 57. 1871.
65. Köstlin, Ueber den Einfluß warmer 4 proz. Solbäder auf den Eiweißumsatz des Menschen. Dissert. Halle. 1892.
66. Robin, La balnéation chlorurée sodique, ses effets sur la nutrition etc. Bull. d'Acad. de méd. **1891.** 746.
67. Keller, Korrespondenzblatt der Schweizer Ärzte. **1891.** No. 8.
68. O. Heubner, Ueber Badekuren im Kindesalter. B. klin. W. **1904.** Nr. 17, 18.
69. Hiller, Ueber die Wirkung der Seebäder. Zt. klin. M. **17.** Supplem. 257.
70. Löwy u. Müller, Ueber die Wirkung des Seeklimas und der Seebäder auf den Stoffwechsel. Bonn. 1904. Martin Hayer.
71. Bennecke, Ueber die Wirkungen des Nordseebades. Göttingen 1858.
72. Frankenhäuser, Einige neuere Gesichtspunkte für die Beurteilung der Nachwirkung der Bäder. B. klin. W. **1903.** Nr. 28.

73. Schwenkenbecher, Das Absorptionsvermögen der Haut. Habilitationsschrift. Straßburg 1904. Bei Veit u. Cie. Leipzig. **1904**.
74. Zülzer, Die Sauerstoffaufnahme durch die Haut. Zt. klin. M. **58**. 403.
75. Senator u. Frankenhäuser, Zur Kenntnis der Wirkung der kohlensäurehaltigen und anderen gashaltigen Bäder. Ther. Gegenw. Nr. 1. 1904.
76. Nenadovicz, Die Wirkung der Franzensbader Moorbäder auf den Stoffwechsel. Zt. diät. Ther. **8**. 86. 1906.
77. Siegel, Untersuchungen über den Einfluß einiger Bäder und hydriatischer Prozeduren auf die Oxydation des Benzols im Organismus. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. **3**. 351. 1906.
78. Müller Coloman, Ueber den Einfluß der Hauttätigkeit auf die Harnabsonderung. Experim. Arch. **1**. **429**.
79. Grefberg, Der Einfluß des warmen Bades auf den Blutdruck und die Harnsekretion. Zt. klin. M. **15**. 71. 1882.
80. Delezenne, De l'influence de la réfrigération de la peau sur la sécrétion urinaire. Archs. d. Physiol. **1894**. 416.
81. Wertheimer, De l'influence de la réfrigération de la peau sur la circulation du rein. Archs. d. Phys. **1894**. 308.
82. Lambert, De l'influence du froid sur la sécrétion urinaire. Archs. d. Phys. **1897**. 129.
83. Straßer u. Kuthy, Ueber die Alkalinität des Blutes und die Azidität des Harns nach thermischer Einwirkung. Blätter f. kl. Hydrotherap. **1**. 1. 1896.
84. Krauss, Zitiert nach F. Kraus: Beiträge zur Lehre von der Säurenvergiftung. Prager med. Wochenschr. **1899**. Nr. 14. **170**.
85. Araki, Ueber die Bildung von Milchsäure und Glykose im Harn. Zt. phys. Ch. **1892**. Nr. 16. 457.
86. Rem Picci, Ueber Albuminausscheidung nach kalten Bädern. Bl. f. kl. Hydroth. **1902**. 3.
87. Donath u. Landsteiner, Ueber paroxysmale Hämoglobinurie. Zt. klin. Med. **1904**. 52.
88. Roque et Weil, Rev. méd. **1891**. Septembre.
89. Igelranz et Déhon, L'Echo médic. du Nord. **1901**. 48.
90. Camerer, Ueber die chemische Zusammensetzung des Schweißes. Zt. Biol. **11**. 271. 1901.
91. v. Noorden, Ueber den Stickstoffhaushalt der Nierenkranken. D. med. W. **1892**. 35.
92. Köhler, Stickstoffausscheidung und Diaphorese bei Nierenkranken. D. Arch. Med. **65**. 542. 1900.
93. Strauß, Ueber die molekulare Konzentration des Schweißes. Fortschr. Med. **1901**. No. 21.
94. Strauß, Ueber Nierenentlastung durch Schwitzen. D. med. W. **1904**. 34.
95. Bendix, Ueber Wechselbeziehungen zwischen Haut- und Nierentätigkeit. D. med. W. **1904**. 5.
96. Leube, Ueber Eiweiß im Schweiß. Virch. Arch. **48**. 1. 1869.
97. Kellermann, Ueber die Ausscheidung des Jods im Schweiß. Zt. f. experim. Path. **1904**. 1. 189.
98. Arloing, Société de Biol. de Paris. **1897**. 29. Mai. — Mavroyanis, ibid. 6. Novembre.
99. Kowalski, Ueber den Einfluß von äußeren hydropathischen Prozeduren auf die Gallensekretion. Bl. f. kl. Hydrother. **1898**. 11.

100. Penzoldt, Die Magenverdauung des Menschen unter verschiedenen physiologisch-physikalischen Einflüssen. Festschrift der Universität Erlangen zur Feier des 80 jährigen Geburtstages des Prinzregenten. Erlangen. 1901. Deichert's Nachf.
101. Simon, Ueber den Einfluß der Dampfbäder auf die Magensaftsekretion. Zt. klin. M. **38**. 140. 1900.
102. Edel, Ueber den Einfluß des künstlichen Schwitzens usw. Zt. klin. M. **42**. 106. 1901.
103. Du Mesnil, Ueber die Einwirkung von Schwitzbädern auf die Azidität und Verdauungsfähigkeit des Magensaftes. M. med. W. **1901**. 22. 905.
104. Biedermann, Beiträge zur Kenntnis der Reflexfunktion des Rückenmarks. Pflüger's Arch. **80**. 408. 1900.
105. v. Bayer, Zur Kenntnis des Stoffwechsels in den nervösen Zentren. Verworns Zt. **1**. 265.
106. Penzo, Ueber den Einfluß der Temperatur auf die Regeneration der Zellen mit besonderer Rücksicht auf die Heilung von Wunden. Moleschott's Untersuchung. S. 107. 1894.
107. Liek, Ueber den Einfluß der arteriellen Hyperämie. Arch. f. Chir. **67**. 2.
108. Bidder, Hypertrophie des Ohres nach Exzision eines Stückes vom Halssympathikus. Arch. f. Chir. **1874**. S. 97.
109. Sassetzky, Ueber den Einfluß erhitzter und herabgesetzter Temperatur auf die Resorption usw. Pet. med. W. **1880**. 15—19.
110. v. Kossa, Resorption von Giften an abgekühlten Körperstellen. Experim. Arch. **36**. 120.
111. Klapp, Ueber parenchymatöse Resorption. Experim. Arch. **47**. 1901. 88.
112. Klapp, Ueber Bauchfellresorption. Mit. Grenzg. f. klin. M. **10**. 254. 1902.
113. Vinay u. Maggiora, Untersuchungen über den Einfluß hydrotherapeutischer Prozeduren auf den Widerstand der Muskeln gegen Ermüdung. Blätter f. klin. Hydrotherapie. **1892**. 1.

Vierzehntes Kapitel.

Licht in seiner Einwirkung auf die Stoffwechselvorgänge.

Von

Hugo Salomon.

Weniger als von den Wirkungen gröberer, mechanischer Kräfte, die den Organismus anfassen, geben wir uns von dem Einfluß der strahlenden Energie Rechenschaft, welche während eines großen Teils unseres Lebens in uns einströmt, und von der wir den unsere Retina ansprechenden Teil als Licht zu bezeichnen pflegen.

Wir wissen längst, daß der ganze Aufbau der Pflanzenwelt aus dem Licht erschaffen ist, und nicht bloß die Analogie, sondern auch das Gesetz der Erhaltung der Kraft muß uns sagen, daß die in den Körper eindringenden Aetherwellen dort — wenigstens soweit sie absorbiert werden — ihre Kraft in anderen Formen der Energie, sei es in Wärme, sei es in elektrischen Vorgängen oder in chemischen Umsetzungen äußern werden. Diese von uns zu erschließenden Vorgänge im Tierkörper infolge der Belichtung haben sich unserer Kenntnis aber noch weit weniger eröffnet, als die analogen Beziehungen im pflanzlichen Organismus. Das ist leicht verständlich; denn einmal, je einfacher die Organisation, um so übersichtlicher bieten sich uns die Lebensvorgänge dar. Die Bildung eines verwickelten Nerven- und Bewegungssystems bei den Tieren muß das Spiel der in ihnen wirkenden Kräfte notwendig komplizieren.

Zweitens unterliegt aber der einfachere Organismus auch einer bequemeren Anwendung des physiologischen Experiments.

Aus diesen Gründen läßt es sich unseres Erachtens nicht vermeiden in unserer Darstellung, welche die Einwirkung des Lichtes auf den Stoffwechsel des Menschen zum Ziele hat, doch die allgemein biologischen Fragen wenigstens zu streifen, da wir in unseren Schlüssen auf diesem Gebiete ein Zurückgreifen auf das Verhalten der elementaren Organismen, der einfachen Zellen, nicht entbehren können.

I. Penetrationsfähigkeit des Lichtes.

A. Für Organgewebe.

Eine Vorbedingung dafür, daß das Licht Wirkungen im Körper entfaltet, ist, daß es in ihn eindringt. Daß einzellige Organismen durchstrahlt werden, wird man nicht anzweifeln. Auch sind die höheren Pflanzen in ihren zellulären Teilen bereits so angeordnet, daß letztere. d. h. die Blätter, flach genug sind, um eine leichte Lichtdurchdringung zu verbürgen.

Die erste Untersuchung über die Verhältnisse am Tiere stammt von Godneff (1). Derselbe brachte mit Chlorsilber gefüllte Glaskapillaren unter die Haut von Hunden und Katzen, sowie unter das Präputium von Menschen und beobachtete Schwärzung im Lichte.

E. Onimus (2) benutzte die menschliche Hand von 26—30 mm Dicke und erhielt deutliche Lichteinwirkung auf orthochromatische Platten bei einer Expositionszeit von 5 Minuten.

D. Sarason (3) erzielte Schwärzung einer im Munde gehaltenen Platte durch das konzentrierte Licht einer 50 Ampère-Bogenlampe in einer Minute, ähnlich Darbois (5).

R. Finsen (4) durchleuchtete das ischämisch gemachte menschliche Ohrläppchen mit konzentriertem Sonnenlichte und fand photographische Wirkung nach 20 Sekunden, am blutdurchströmten Organ freilich noch nicht nach 5 Minuten.

Die genauesten und umfangreichsten Versuche stammen von G. Busck (6).

Mit konzentriertem Sonnenlichte erzielte er durch die Hand hindurch in 10 Sekunden Wirkung auf isochromatische Platten, bei nicht hellem Wetter.

Konzentriertes Licht einer Kohlenbogenlampe von 70 Ampère und 50 Volt wirkte durch die Mitte der Hand (2,8 cm) in einer Sekunde. an anderen Stellen allerdings auffällig langsamer, z. B. am Handgelenk (3,7 cm) in 4 Minuten, was Busck auf stärkere Blutdurchströmung zurückführt.

Negative Resultate erhielt er stets, auch mit empfindlichster Platte. bei Belichtung durch den Unterarm (5,6 cm) hindurch, und er hält es daher für aussichtslos, die Durchlichtung noch dickerer Körperteile zu versuchen. Immerhin sieht man bei Durchleuchtungen z. B. des Magens noch eine Lichtpassage durch erhebliche Gewebsdicken.

Alle Forscher nun, die sich die Frage vorgelegt haben, sind sich darüber einig, daß eine größere Penetrationsfähigkeit nur die rotgelben Strahlen des Lichtes haben, und daß der blauviolette Teil in die Tiefen. von welchen eben die Rede war, gar nicht hineingelangt.

Das wies 1899 schon Finsen nach, der gleichzeitig darauf aufmerksam machte, daß in blutleer gemachtem Gewebe die kurzwelligen Strahlen besser in die Tiefe dringen. Schon dünne Membranen genügen, um eine

merkliche Absorption hervorzurufen. Das zeigte G. P. Drossbach (7) am Hühnerei, L. Freund (8) an Brand- und Pemphigusblasen.

Weitere Erfahrungen über diesen Punkt erhellten aus Versuchen über die Bakterizidie des Lichtes, da gerade die äußersten ultravioletten Strahlen am stärksten bakterizid sind. H. Jansen (9) stellte in dieser Beziehung fest, daß konzentriertes elektrisches Licht eine bakterizide Wirkung bis zu einer Tiefe von $1^1/_2$ cm blutleerer Haut, eine schwächende Wirkung bis zu 4 mm ausübt, daß diese Wirkung auf die inneren ultravioletten Strahlen von 406—322 mm und auf die blauvioletten zurückzuführen ist, während die äußeren ultravioletten Strahlen unter den Versuchsbedingungen schon absorbiert wurden.

Busck (10), der am blutgefüllten Kaninchenohre arbeitete, fand im Einklang damit:

Die Kurve der Penetrationsfähigkeit der verschiedenen Strahlenarten steigt von dem äußersten ultravioletten, wo die Penetrationsfähigkeit außerordentlich gering ist, durch den inneren ultravioletten und den farbigen Teil des Spektrums, und die Steigerung setzt sich etwas im ultraroten Teile fort, wo also das Maximum für die Penetrationsfähigkeit zu suchen ist. Im äußeren Teile des Ultraroten fällt die Kurve wiederum.

Von den rotgelben Strahlen gingen ca. 22 % durch ein blutgefülltes Kaninchenohr, von dem weißen Licht einer Glühlampe ca. 16 %, von den blauvioletten nur ca. 1 % (nichts von den ultravioletten).

So dankenswert nun alle diese Untersuchungen sind, so wäre es unseres Erachtens verfehlt, aus ihnen weitreichende Folgerungen zu ziehen. Denn einmal ist es kein unbedingtes Erfordernis, daß eine Kraft tief in den Körper eindringen müsse, um ihren Einfluß auszulösen. In der Tat sehen wir ja eine mächtige Hautwirkung der chemischen Strahlen, die also, wie schon S. Bang (11) hervorhebt, die Oberhaut doch passieren müssen. Ferner, wenn wir auch a priori den Strahlen die größten Einwirkungen auf den Umsatz der Gewebe zutrauen müssen, welche von ihnen am besten verschluckt werden, und wenn uns auch schon diese Strahlen, die kurzwelligen nämlich, seit langem als die Hauptträger chemischer Einwirkung bekannt sind, so haben wir doch kein Recht, den rotgelben Strahlen die physiologische Wirkung auf den tierischen Organismus bloß deshalb abzusprechen, weil wir eine solche noch nicht beobachtet haben, denselben Strahlen, die im Leben der Pflanze eine so ungeheuer bedeutungsvolle Rolle spielen.

B. Für Kleidung.

Boubnoff (12), der die Durchlässigkeit der menschlichen Kleidungsstoffe für Licht untersuchte, kam zu folgenden Ergebnissen: Die uns als Kleidung dienenden Stoffe sowohl von tierischer als auch von pflanzlicher Faser sind für chemisch wirkende Sonnenstrahlen permeabel. In ungefärbtem Zustande besitzen dieselben Zeuge einen höheren Permeabilitätsgrad, als wenn sie gefärbt sind. Schwarze Zeuge sind ceteris paribus von geringerer Permeabilität als die übrigen. Die Permeabilität der

Zeuge für chemisch wirkende Strahlen steht in keinem Verhältnis zur Permeabilität der Zeuge für die Luft. Sie hängt hauptsächlich ab von der Farbe der Zeuge, von der Dicke derselben und verändert sich scheinbar wenig in Abhängigkeit von der Quelle des chemisch wirkenden Strahles. Ob der Strahl dem diffusen Tageslicht oder der Sonne entstammt, bleibt gleich. Aehnlich lauten Ermittelungen von W. D. Lenkei (13).

Für den Menschen dürfen wir übrigens den lichtabsperrenden Einfluß der Kleidung auch insofern nicht zu hoch anschlagen, als die unbedeckten Körperteile dem Lichte Eingang gestatten und von stets neuem Blute durchströmt werden.

II. Einfluss des Lichtes auf Entwicklung, Fortpflanzung und Zellleben.

A. Bakterien.

Die großen Umrisse unserer Kenntnis des Lichteinflusses auf Bakterien sind schon in der grundlegenden Arbeit von Downes und Blunt (14) im Jahre 1878 gegeben worden. Seitdem hat eine schier unübersehbare Folge von Forschern unsere Kenntnisse im einzelnen vertieft, vor allem E. Duclaux, Arloing, Roux, Dieudonné, S. Bang, W. Bie (15). Eine genaue Uebersicht der Literatur findet sich bei Joh. Raum und in der ausgezeichneten Monographie von G. Busck, sowie der Dissertation von Schönenberger.

Mit großer Uebereinstimmung haben wir aus den Untersuchungen erfahren, daß Licht (Sonnenlicht, diffuses Tageslicht, elektrisches Licht) auf die Bakterien schädigend einwirkt, je nach Intensität durch Hemmung der Entwicklung, Herabsetzung der Virulenz oder Abtötung. Die schädigende Wirkung kommt hauptsächlich den am stärksten brechbaren Strahlen des Spektrums, aber auch den anderen zu.

Von weiterem biologischen Interesse war der von Roux erhobene Befund, daß in einer mehrere Stunden lang belichteten Bouillon Milzbrandsporen nicht auskeimten, ohne doch, wie sich an frischem Nährboden leicht zeigen ließ, abgetötet zu sein. Eine bestimmtere Form nahm die Frage an, als Richardson (15) 1893 nachwies, daß sich bei Belichtung von Urin Wasserstoffsuperoxyd entwickele — ein Stoff, dem er die bakterizide Wirkung des Lichtes zur Last legte, Versuche, die im Prinzip von Dieudonné und bis zu gewissem Grade auch von Kruse und Bie bestätigt wurden. Bie insbesondere wies in äußerst gründlichen Untersuchungen nach, daß sich Wasserstoffsuperoxyd unter Umständen, doch nur in Flüssigkeiten bildet, die organische Stickstoffverbindungen enthalten, daß aber die bakterizide Wirkung des Lichtes auch in völlig indifferentem Medium, z. B. destilliertem Wasser, erfolgt.

Wir haben daher eine direkte Einwirkung auf das Plasma der Keime anzunehmen, ohne daß deshalb der Bildung bakterizider Substanzen, insbesondere Wasserstoffsuperoxyd, im Nährboden jede Bedeutung abgesprochen werden soll.

Eine zweite biologisch wichtige Frage ist die, ob die keimtötende Wirkung des Lichtes an die Gegenwart von Sauerstoff gebunden sei. eine Frage, die von Downes und Blunt seinerzeit bejaht war, und um die sich ebenfalls eine umfangreiche Literatur (vollständig berichtet bei Bie) gebildet hat. Die Frage darf durch Bie als dahin erledigt gelten, daß das Vorhandensein von Sauerstoff für die bakterizide Wirkung des Lichtes keine Bedingung, aber eine Begünstigung ist, daß freilich diese Begünstigung eine um so größere Rolle spielt, je weniger chemische Strahlen das betreffende Licht enthält.

Die Tötung von Bakterien im lebenden Gewebe kann unter Umständen vom Lichte — trotz der raschen Absorption des größten Teils der ultravioletten Strahlen in den obersten $^{2}/_{10}$—$^{3}/_{10}$ mm dicken Gewebsschichten —, von den blauvioletten und den diesen zunächst liegenden ultravioletten Strahlen geleistet werden [Böder, H. Jansen, F. Nagelschmid, G. Busck (16)].

In der praktischen Phototherapie mag ein gewisser Teil der Heilwirkung auf die bakterizide Kraft der Lichtstrahlen, ein größerer wohl freilich auf die Hyperämie und entzündliche Reaktion der Haut zurückzuführen sein.

B. Protisten.

Ueber Vermehrung und Fortpflanzung einzelliger Wesen im Lichte oder Dunkel liegen Angaben nur wenig vor, teils wohl weil die Feststellung schwieriger ist, als bei den in Reinkultur erhältlichen Bakterien, teils weil die biologische Bedeutung der letzteren sie uns näher führt. Doch behauptet für eine offenbar geringe Lichtintensität Schmarda (16) einen begünstigenden Einfluß des Lichtes auf die Infusorien und ebenso E. Serrano Fatigate (16) einen entwicklungsbegünstigenden Einfluß des violetten Lichtes. Man muß es aber für durchaus wahrscheinlich halten, daß einigermaßen konzentrierteres Licht in derselben Weise wie bei den Bakterien auf die zart organisierten Protistenzellen lähmend und tötend wirken würde; für die Pflanzenzelle bewiesen das z. B. Pfeffer, Pringsheim (16).

Für die tierische Zelle erhellt das unter anderem aus Untersuchungen von Busck (16) über Abtötung der Flimmerbewegung im Lichte. C. O. Jensen und H. Jansen (17) gelang es ferner leicht, im konzentrierten Lichte Zellen einer für Mäuse hochgradig pathogenen Geschwulst abzutöten, sodaß eine Tumorbildung alsdann nicht mehr auslösbar war. Die Zellen der menschlichen Haut haben ebenfalls eine nicht unerhebliche Resistenzfähigkeit, da bei der Finsenbehandlung eine Nekrose in der Regel nicht eintritt (Busck).

C. Höhere Organismen.

Es scheint zunächst ein gewisser Widerspruch darin zu liegen, daß dieselbe Kraft, deren entwicklungsbeschränkender und schädigender Einfluß für die niedrigsten Organismen feststeht, die Entwicklung der höher

organisierten Formen nach allgemeinem Urteil begünstigt. Es ist aber zu berücksichtigen, daß die bei Versuchen an niederen Organismen angewandte Konzentration des Lichtes in der Regel naturgemäß eine relativ höhere war, und daß dieselbe Wirkung sich bei den zusammengesetzten auf eine Vielheit von Zellen verteilt. Bei höchster Intensität läßt sich die deletäre Wirkung des Lichtes auch an höheren Tieren feststellen.

1. Pflanzen.

Die große Bedeutung des Lichtes für das Wachstum der Pflanze kann hier nur angedeutet werden. Diese Bedeutung setzt sich hauptsächlich aus 2 Faktoren zusammen. Einmal erfolgt im Dunkeln nicht die Bildung von Chlorophyll.

Zweitens begünstigt die Dunkelheit das Wachstum der Pflanze. aber ein ungesundes Wachstum. Denn ebenso wie die Bildung des Chlorophylls unterbleibt die Verholzung und die Kutikularisierung der Zellmembranen (Etiolement).

Zugleich mit dem Wachstum beeinflußt das Licht die Wachstumsrichtung der Pflanze (positiver und negativer Heliotropismus). ein Vorgang, der zum Teil auf der Wachstumsbeschleunigung an der dem Licht abgekehrten Seite, zum Teil auf Beeinflussung der Gewebsspannung beruht.

Ganz analoge Vorgänge (positiv und negativ heliotropische Wachstumsrichtung) wie bei Pflanzen finden sich auch bei niederen Tieren [Jacques Löb (18)], zu stande kommend durch osmotische Vorgänge in den Suternodien, Spannungsverschiedenheiten der Muskulatur.

2. Tiere.

a) Entwicklung.

Seitdem W. F. Eduards (19) 1824 feststellte, daß Licht die Entwicklung der Kaulquappen aus dem Froschlaiche begünstige, und daß bei Dunkelheit nur dürftige Exemplare entständen, sind derartige Versuche von einer ganzen Reihe von Forschern angestellt worden, zunächst mit negativem Resultat ebenfalls am Frosch und am Wassermolch von J. Higginbothom (20) und Mc Donnel (20), ebenso Dutrochet (21). Doch schob bald darauf J. B. Schnetzler (22) die Schuld auf unzulängliche Versuchsbedingungen. Seine Kaulquappen blieben ebenfalls in der Dunkelheit zurück, ebenso die Fliegenlarven Godneff's (1). Aehnliche Resultate erhielt E. Young (23) an Eiern von Rana, Salmo und Lymnea stagnalis. Violettes Licht soll die Entwicklung merklich beschleunigen, dann blaues, gelbes, schließlich weißes Licht, rote und grüne Strahlen wirkten direkt schädlich, Dunkelheit wenigstens verzögernd. An Fliegeneiern fand J. Beclard (24) Förderung der Metamorphose und der Würmer unter violetter und blauer Glasglocke gegenüber roter, gelber, weißer oder grüner. Am Hühnerei will Ch. Féré (24) die Ueberlegenheit von weißem Lichte gegenüber orangerot oder violett festgestellt

haben. Nur Davison (24) und H. Driesch (24) kamen zu geradezu umgekehrtem Resultate, ersterer an Eiern der Musca vomitoria, letzterer bei Rana echinus und planorbis. Nach ihm verzögert weißes Licht die Entwicklung, und blaues schädigt direkt.

Bei der Uebersicht über diese Versuche muß hervorgehoben werden, daß die Versuchsbedingungen vielfach nicht genügend mitgeteilt und vielfach auch wohl etwas mangelhafte sind. Die Absorption der gebrauchten Gläser ist nicht spektroskopisch geprüft, bei den Dunkelversuchen fällt manchmal die mangelnde Ventilation des Versuchsgefäßes ins Gewicht. Gerade die ausführlichsten und zuverlässigsten Untersuchungen, wie die von Schnetzler und Young kommen aber doch zu den mitgeteilten positiven Resultaten.

Noch mehr als die besprochenen Untersuchungen an Eiern und Larven tragen die an Säugetieren den Stempel der Unzulänglichkeit. Die Angaben über Nahrungszufuhr und Resorption fehlen durchweg. Versuche von Hammond (25) und von E. Gorbatzewitsch (26) stimmen überein darin, daß sich junge Katzen und Hunde im Lichte besser entwickeln, Versuche von Pleasanton (27) an Ferkeln schreiben dem violetten Lichte besondere Wirkung zu. Ihren Wert kennzeichnet humorvoll die Kritik, die Loeb (18) an ihnen übt mit den Worten: „Das Buch des Generals Pleasanton ist mit blauen Lettern gedruckt und gibt auch für alle Naturerscheinungen von der Liebe bis zur Tätigkeit der Vulkane eine sozusagen blaue Erklärung.“

Die besten Untersuchungen stammen von P. Borissow (63), der genaue Angaben über die Nahrungsaufnahme macht. Es zeigte sich, daß im verdunkelten Raume gehaltene junge Hunde und Kaninchen stets appetitloser waren als die im Hellen gebliebenen Kontrolltiere und entsprechend auch im Gewichte stark zurückblieben. Es entspricht dies der allbekannten Tatsache, daß das Licht zu Bewegungen Anlaß gibt und dadurch die Nahrungsaufnahme steigert. Wenn Gänse, Poularden usw. von den Züchtern zur Mästung in dunklen engen Käfigen gehalten werden, so ist es sicher weniger der Abschluß des Lichtes an sich, sondern der Mangel an Muskelarbeit, welcher die eingesperrten Tiere fett werden läßt, von der gewaltsamen Fütterung ganz abgesehen. Mehrfach ist schnellere Konsumption hungernder Tiere im Lichte beschrieben [Bidder und Schmidt, Adducco (28)], was natürlich ebenfalls mit stärkerem Muskelgebrauch zusammenhängt.

b) Organbildung.

Jacques Loeb (18), der einen Einfluß des Lichtes auf die Gesamtentwicklung übrigens nicht für nachgewiesen hält, zeigte, daß bei Eudendrium racemosum, einer Hydromeduse, die Polypenbildung nur im Lichte erfolgt, in der Dunkelheit kommt es nur zu der Bildung von Wurzeln: nur die blauen Strahlen des Lichtes wirken in diesem Sinne, die roten sind der Dunkelheit gleich.

III. Einfluss auf die Bewegungsvorgänge.

Von den niedersten Organismen herauf bis zu den höchststehenden äußert das Licht eine bewegungsauslösende Kraft.

A. Bakterien, Pflanzenzellen und Protisten.

Das Bacterium photometricum bewegt sich nur im Lichte und häuft sich an den Strahlen größter Beleuchtungsintensität an [W. Engelmann (29)]. Aehnliche Vorgänge finden sich bei sehr vielen niederen Pflanzen und Tierformen, bei den Schwärmsporen von Botrydium granulatum, bei Plasmodien von Aethalium, bei den Schwärmsporen von Volvox globator [Straßburger (30)]. Dabei variieren diese sogenannten phototaktischen Vorgänge in der verschiedensten Weise als positive oder negative Phototaxis, je nach Lichtintensität und anderen äußeren Bedingungen. Auch die Lichtart zeitigt Unterschiede. Paramaecium Cussaria häuft sich im roten, Euglena viridis im blauen Teil des Spektrums an (Engelmann).

Obwohl ein Teil dieser Vorgänge auch auf indirekter Lichtwirkung auf dem Umwege einer Beeinflussung der Sauerstoffspannung und anderer Außenverhältnisse beruhen mag, handelt es sich vielfach um direkte Lichteinwirkung (Engelmann).

Manche Bewegungsvorgänge führen zu keinen Ortsveränderungen der Zelle, sondern finden im Protoplasma selbst statt, Kontraktion des Protoplasmas bei plötzlicher Belichtung, Zunahme amöboider Bewegungen, andererseits Sistieren derselben (Phototonus, Lichtstarre).

Neben Straßburger (30) und Engelmann haben sich G. Dreyer, M. Verworn (30) u. a. um unsere Kenntnis dieser Tatsachen besonders verdient gemacht.

B. Metazoen.

Wo wir in der aufsteigenden Reihe der Tiere assoziative Zentren in Form des Zentralnervensystems auftreten sehen, kompliziert sich der Vorgang, und wir wissen nicht, wieviel von dem Bewegungsreiz direktem Antrieb der Zelle, wieviel einer Beeinflussung des Nervenapparats zuzuschreiben ist. Wir müssen aber die Tatsache hervorheben, daß die bewegungsreizende Kraft des Lichtes überall zu konstatieren ist. Wir erinnern an die bekannten Versuche von P. Bert (31), der Frösche, auch nach Blendung, die hellere Hälfte ihrer Behausung bevorzugen sah, an die von Grabe (32) studierte Lichtscheu der augenlosen Regenwürmer, an ähnliche Versuche von R. Dubois (33) am Proteus anguineus und an die sorgfältigen Experimente Finsen's (34) an Salamandern, die sich im weißen und violetten Lichte weitaus am lebhaftesten — selbst schon im Ei — bewegen. Die nach Spezies und Umständen wechselnde Bedeutung der einzelnen Spektralfarben kann hier nur erwähnt werden (vergl. Finsen).

Die bewegungsanregende Wirkung des Lichtes auf die höheren Tiere und den Menschen können wir mehr erschließen, als beweisen; sie entspricht aber tausendfältiger Erfahrung des täglichen Lebens [s. H. Quincke (35), Schickhard, Loeb u. a.]. Dagegen erscheinen Versuche, den blauen Strahlen beruhigende, den roten Strahlen erregende Qualitäten beizulegen, wie es in neuerer Zeit vielfach von psychiatrischer Seite geschah, doch noch etwas problematisch.

Uebrigens möchten wir E. Pflüger, O. v. Platen (39) und Loeb (18) darin zustimmen, daß außer einem direkten motorischen Einfluß des Lichtes ein kontinuierlicher Einfluß desselben auf den Muskeltonus denkbar ist. Loeb (18) hat das in geistvoller Weise durch die Deutung mancher Erfahrungen des Tierexperiments zu erhärten gesucht. Hier sei ein von ihm ins Feld geführter Beweisgrund aus der menschlichen Pathologie genannt: das Romberg'sche Phänomen, das Schwanken der Tabiker bei Augenschluß. Wir möchten Loeb darin beistimmen, daß diese Erscheinung in dem momentanen Wegfall des Sehaktes nicht ihre ganze Erklärung findet.

IV. Wirkungen des Lichtes auf die Oxydationen.

Soweit das Licht den Organismen Bewegungsantriebe zuführt, liegt seine oxydationssteigernde Wirkung klar zu Tage, denn jede Bewegung erfordert die Verbrennung organischen Materials. Ob neben dieser mehr indirekten Wirkung noch ein direkter Einfluß des Lichtes auf die der Zelle eigene Oxydationsenergie statt hat, ist von größter Bedeutung, aber nicht leicht zu entscheiden. Denn das Nebenhergehen der mit vermehrtem Sauerstoffverbrauch verbundenen Bewegungsvorgänge kompliziert eben die Frage auf das äußerste, und so kommt es, daß anscheinend eindeutige Beobachtungen immer wieder von kritischen Forschern mit der Frage beantwortet wurden: „Waren alle Bewegungen sicher ausgeschlossen?"

A. Bei Pflanzen.

Ganz außerhalb der Betrachtung liegen Bewegungen natürlich bei den höheren Pflanzen. Dennoch kann eine etwaige oxydationssteigernde Wirkung des Lichtes bei ihnen schwer studiert werden. Denn wenn auch ein den Vorgängen im Tierkörper völlig analoger Verbrennungsprozeß bei den Pflanzen besteht, tritt er am Tage völlig zurück hinter den Vorgängen der Assimilation der CO_2, ein Vorgang, den bekanntlich das Blattgrün (Chlorophyll) unter der Wirkung des Lichtes und zwar des sichtbaren Teils des Spektrums vermittelt. Da bei diesem Vorgange Sauerstoff frei wird, gelingt es nicht, den Assimilierungs- und Atmungsprozeß der Pflanze im Lichte mit Schärfe zu trennen. Das ist wohl einer der Gründe, weshalb die Arbeiten über die oxydationssteigernde Kraft des Lichtes sich wesentlich an den Tierkörper halten.

B. Bei Tieren.

1. Zellen und isolierte Gewebe.

Wohl wegen technischer Schwierigkeiten hat in der vorliegenden Frage die Gaswechselanalyse bei der isolierten tierischen Zelle noch nicht eingesetzt. Doch hat H. Quincke (35) darzutun gesucht, daß durch Licht die Oxydation in tierischen Zellen gesteigert wird. Er versetzte Eiter mit Blut oder wässeriger Suspension von Bismuth. subnitricum. Im Lichte schwand der Hämoglobinstreif erheblich schneller resp. schwärzte sich Bismuth. subnitricum viel rascher als in der Dunkelheit.

Es tritt aber, wie Quincke (35) selbst zeigte, die Erscheinung auch bei Anwendung von Eidotter, frischer Butter etc., sowie, wenn auch in verringertem Maße, bei Anwendung gekochter Organe ein.

Es kann daher nicht als sicher gelten, daß es sich bei dem Phänomen um eine Wesensäußerung der überlebenden Zelle handelt, und die Erscheinung erinnert etwas an die später zu besprechenden Vorgänge der Sensibilisierung.

Ueberlebendes Muskelgewebe und Nervengewebe (Hirn und Rückenmark) atmen nach J. Moleschott und S. Fubini (37) im Lichte lebhafter als im Dunkeln. Der Unterschied ist sehr erheblich: 141 : 100 für Hundemuskeln, 149 : 100 für Hundehirn. Die Versuche wurden von J. Loeb (48) freilich als Versuche am absterbenden resp. abgestorbenen Gewebe gedeutet und mit dem Hinzutritt von Zersetzungserscheinungen erklärt. Auch muß auffallen, daß die Atmung des nervösen Gewebes so hohe Werte erreichen soll, wie die Autoren feststellen, z. B. auf 100 g Meerschweinchengehirn und 24 Stunden berechnet 0,527 g CO_2 im Hellen, 0,387 im Dunkeln, Zahlen, wie sie ganz ähnlich für das Muskelgewebe festgestellt wurden. Auch Versuche M. Tissot's und W. M. Fletcher's (36) sprechen dafür, daß die vom überlebenden Muskel abgegebene Kohlensäure keiner einheitlichen Quelle entstammt. Eine weitere Prüfung der Sachlage erscheint hier dringend wünschenswert.

2. Tierkörper.

a) Sauerstoffverbrauch und CO_2-Abgabe durch die Lungen.

Seitdem Moleschott im Jahre 1855 zeigte, daß Frösche im Lichte um $^1/_{12}$ bis $^1/_4$ mehr Kohlensäure exspirieren als im Dunkeln, daß die Kohlensäureausscheidung mit der Lichtstärke wachse, und daß die genannte Einwirkung des Lichts zum Teil durch die Augen, zum Teil durch die Haut zustande komme, und Pflüger (39) erneut auf die große biologische Bedeutung der Frage hinwies, ist auf die letztere von der Turiner Schule und einer Anzahl anderer Forscher ein ungeheueres Maß von Arbeit verwandt worden. Es scheiden aber für die Betrachtung einer spezifischen Wirkung des Lichts auf die Atmung der Zelle von vornherein eine Reihe von Arbeiten, so von Moleschott und Fubini. Selmi und Piocentini, Fubini und Spalitta, Pott (37) u. a. aus.

weil auf die Mehrbewegung der Versuchstiere im Lichte keine Rücksicht genommen war.

Aber auch wo dies geschah, ist ein abschließendes Urteil noch nicht zu Tage gefördert, und jede einzelne Untersuchung auf diesem Gebiete, noch so bemüht, Fehler ihrer Vorgänger zu vermeiden, ist nachfolgender Kritik zum Opfer gefallen.

Jos. Chasanowitz (38) bestätigte Moleschott's Befunde in recht gleichmäßigen Zahlenreihen am Frosche mit durchschnittenem Rückenmark. Doch hebt J. Löb (43) hervor, daß auch diese Versuchsanordnung spontane Bewegungen des Tieres nicht ausschließt.

Moleschott und S. Fubini (37) erhoben freilich 1882 ihre Befunde auch am Frosche nach Exstirpation von Augen, Hirn und Rückenmark und nach Abhäutung.

Ein solcher Frosch schied aus an CO_2 pro Stunde:

	Im Dunkeln	Im Licht	Im Dunkeln
4. November	0,0056	0,0037	0,0027
6. November	0,0028	0,0080	0,0072

Man sieht wie der erste Wert der Vorperiode im Dunkeln am 4. November dem darauffolgenden Wert im Lichte überlegen ist. Derartige Widersprüche gegenüber endgiltigen Schlußfolgerungen finden sich in den Versuchen sehr vielfach. Die große Zahl der Einzelversuche ist bestimmt, durch das Resultat großer Reihen die Einzelfehler auszugleichen.

A. von Platen (39) in Pflüger's Laboratorium sah beim gleichmäßig gefesselten Kaninchen ein Verhältnis des Sauerstoffverbrauchs im Durchschnitt von 116 : 100, der Kohlensäureausscheidung von 114 : 100, je nachdem die Augen des Tieres belichtet oder verdunkelt waren. J. Speck (42) hält aber wohl mit Recht auch in diesen Versuchen den Einfluß der Muskelbewegung nicht für ausgeschlossen. Platen spricht sich über diesen Punkt auffällig wenig aus.

Als die verhältnismäßig eindeutigsten erschienen uns die allerdings nicht zahlreichen Experimente von Fubini und Benedicenti (40) an Siebenschläfer, Hasel- und Fledermaus im festen Winterschlafe. Wenn A. Jacquet (41) große Ungleichmäßigkeiten der Zahlenreihen auch hier hervorgehoben hat, und offenbar ein unberechenbarer Faktor auf den Umfang des Gaswechsels mit einwirkte, so kann man sich doch des Eindrucks einer Gesetzmäßigkeit kaum erwehren. So verläuft ein Versuch an Myoxus glis E., bei welchem der Wert vom 2. Januar (Dunkel) freilich wieder ganz aus der Reihe fällt, folgendermaßen:

Datum	CO_2 auf 100 g Tier in 24 Stunden	
	Licht	Dunkel
19. Dezember	1,5930	1,2830
20. „	1,9595	1,8017
23. „	1,1023	0,7299
24. „	1,7052	0,9852
2. Januar	1,5119	0,1350
3. „	1,0017	0,5830

Zu gänzlich absprechendem Ergebnis kam J. Speck (42) im Selbstversuch, je nachdem er an sich selbst mit offenen und verschlossenen Augen auf dem Stuhle sitzend, untersuchte.

Es trat im Lichte eine geringe Frequenzsteigerung und Vertiefung der Atemzüge auf, welcher eine Vermehrung des Sauerstoffverbrauchs im Verhältnis von 100 : 101, der Kohlensäureausscheidung im Verhältnis von 100 : 104 entsprach. Also Veränderung nur der Atemmechanik!

Gegen Speck (42) hat man eingewandt, daß gerade der Selbstversuch unbewußte Muskelkontraktionen — etwa im Dunkeln — mit sich bringe, daß er jedenfalls nur den reflektorisch von der Retina her ausgelösten Teil der Lichtwirkung ausgeschaltet habe. Auch muß die Versuchsdauer 9 bis 13 Minuten etwas kurz genannt werden.

Ebenfalls zu verneinendem Schlusse gelangt J. Löb (43), der an Schmetterlingspuppen den Gewichtsverlust und den Gaswechsel in Licht und Dunkelheit studierte. Wieviel Licht aber der vielfach — auch bei einem Teil der von Löb verwandten Puppen — schwarze Chitinpanzer durchläßt, bedürfte erst besonderer Feststellung, wahrscheinlich sehr wenig.

Auch die sorgfältigen Kohlensäurebestimmungen von C. H. Ewald (44) am kurarisierten Frosche, die bei Licht und Dunkelheit nur um zirka 5 % variierten, ohne einen bestimmenden Einfluß der Beleuchtung erkennen zu lassen, entgehen dem Einwand nicht, daß durch das Kurare eben ein unbekannter Faktor dem Stoffhaushalte einverleibt sei.

Wir selbst prüften an einem fettleibigen Kranken im Nüchternzustand den Einfluß der Bestrahlung mit einer Bogenlampe von zehn Ampère und einer Lichtstärke von zirka 800 Kerzen bei $1\frac{1}{2}$ m Abstand.

Das Resultat war:

	O-Verbr. pro Min.	CO_2-Exspir. pro Min.	Respirat.-Quot.
Vorversuch im zerstreuten Tageslicht	249,8	187,3	0,749
Hauptversuch, Rumpf und Oberschenkel von elektr. Lichte bestrahlt, 23 Minuten lang	249,7	196,2	0,785
Nachversuch	233,2	164,5	0,705

Wie man sieht, ist eine Einwirkung nicht zu erschließen.

So müssen wir sagen, daß der umstrittene Einfluß des Lichtes auf die Oxydationsenergie des Körpers noch niemals zweifellos nachgewiesen worden ist, daß es aber verfrüht wäre, ihn, ehe weitere Untersuchungen vorliegen, völlig zu leugnen. Es erinnert die Frage in mancher Beziehung an diejenige der Oxydationssteigerung durch äußere Abkühlung, ein Gebiet, auf dem sich auch alles um die Frage „selbständige oder durch Frostbewegungen vermittelte Oxydationssteigerung" dreht. Die von Pflüger, Löb u. a. supponierte reflektorische Wirkung des Lichts auf die Muskelinnervation zugegeben, sollten wir doch auch eine Ein-

wirkung auf den Sauerstoffverbrauch erwarten — bewiesen ist sie noch nicht.

b) Hautperspiration.

Die CO_2-Abgabe durch die Haut ist nach S. Fubini und J. Ronchi (45) im Lichte lebhafter (Verhältnisse 113:100) als im Dunkeln.

Zu entgegengesetztem Resultat kam mit offenbar primitiver Methode L. Reiß (45).

c) Einwirkung bestimmter Spektralfarben auf den Gaswechsel.

Die Angaben von Pott und Piacentini, Fubini und Moleschott (37) differieren je nach der Tierart und auch untereinander so, daß ein einheitliches Resultat aus ihnen noch in keiner Weise abzuleiten ist, um so weniger, als stets frei sich bewegende Tiere dem Experimente unterlagen.

d) Einfluß der Besonnung.

Alle bisher besprochenen Untersuchungen setzten es sich zur Aufgabe, den Einfluß des Lichtes unabhängig von der Wärmestrahlung zu erforschen und durch Beobachtung im zerstreuten Tageslicht, eventuell nach Absorption der Wärmestrahlen durch eine Wasserschicht, möglichst analoge und unkomplizierte Vergleichsbedingungen zwischen Belichtung und Dunkelheit zu schaffen. Im direkten Sonnenlichte liegen die Verhältnisse anders.

Die direkte Besonnung kann beim Hunde eine ziemlich erhebliche Steigerung der Gesamtwärmeproduktion auslösen, dann nämlich wenn die Strahlung eine höhere Lufttemperatur herbeiführt, als mit der chemischen Wärmeregulation noch verträglich ist, und wenn dadurch das Tier zu einer sehr erheblich gesteigerten Atemarbeit gezwungen ist [M. Rubner und E. Cramer (46)].

Beim Menschen entfällt die Polypnoe des überhitzten Hundes, indem die Arbeit der Schweißdrüsen einsetzt.

Im übrigen äußert sich die Wirkung der Besonnung auf den Gaswechsel, ganz wie beim Hunde auch beim Menschen derart, daß sich der Gaswechsel so einstellt, wie bei einer Temperatur, die gleich ist der herrschenden Lufttemperatur plus der Hälfte der Differenz der Sonnentemperatur über die Schattentemperatur. So würde also die Wärmeregulation eines Tieres bei 20° Schattentemperatur und 38° Sonnentemperatur sich so einstellen, als wenn die Lufttemperatur von 20 auf 29 gestiegen wäre [H. Wolpert (47)].

Entsprechend hat Wolpert in Versuchen am nackten wie bekleideten Menschen (Zuntz, Geppert'sche Methode) bei unbewegter Luft erheblichere Aenderungen des Sauerstoffverbrauchs und auch der Kohlensäureabgabe vermißt.

Wolpert fand:

		Temperatur im Schatten	Temperatur in der Sonne	Atemgröße pro Minute	O-Verbrauch pro Minute	CO_2-Prod. pro Minute	Respirat. quotient
I. Mittel aus 6 Versuchen	Bekleidet i. Schatten	20,5	—	4,949	292,0	211.7	0.73
II. Mittel aus 2 Versuchen	Bekleidet in d. Sonne	22,0	38,0	6,376	336,0	212,4	0.67
III. 1 Versuch	Nackt im Schatten	25,0	—	6,052	318,3	208,8	0,66
IV. Mittel aus 2 Versuchen	Nackt in der Sonne	29,7	40,7	5,480	307,7	187.8	0.61

Die in Reihe II wahrnehmbare Steigerung des Atemvolums (und eine dadurch schon mitbedingte Steigerung des Sauerstoffverbrauchs) ist nach Wolpert wohl durch die infolge der Kleidung gesteigerte Hautventilation bedingt, indem bewegte Luft die Atmungsgröße des schwitzenden Individuums steigert.

Auch diese Versuche, die bei völliger Muskelruhe stattfanden, lassen eine nachweisbare greifbare Steigerung des Sauerstoffverbrauchs im Lichte vermissen.

e) Therapeutische Erwägungen.

Da nach den obigen Darlegungen eine Wirkung des Lichts auf die Größe des Gesamtumsatzes beim Menschen nicht nachweisbar ist, und jedenfalls einen kleinen Umfang nicht überschreitet, so entfällt die wissenschaftliche Grundlage für alle Versuche, mit Sonnen- und Lichtbädern an und für sich Anregungen des Stoffwechsels usw. zu erreichen. Wenn nun aber auch nicht das Licht selbst das wirkende ist, so bedingen doch die genannten Prozeduren, so wie sie praktisch zur Anwendung gelangen, nicht unerhebliche Aenderungen im Stoffhaushalt.

α) Sonnenbäder.

Ueber die Wirkung der Besonnung auf den Gesamtumsatz haben die erwähnten Versuche Wolpert's (47) gezeigt, daß eine Steigerung der Verbrennungen nicht bedingt wird. Die Versuche waren in einem photographischen Atelier angestellt, dessen Dach und Aussenwand aus Glas bestand, also in geschlossenem, gegen jeden Luftzug geschütztem Raume. Das Sonnenbad in praxi ist zugleich ein Sonnenluftbad, es addiert sich zu dem Einflusse der Sonnenbestrahlung derjenige des Luftzugs. Derselbe ist wohl bekannt ebenfalls aus Arbeiten Wolpert's (48) und nur bei tieferer Lufttemperatur, wenn er zugleich abkühlt, von erheblicherer Bedeutung für die Höhe der Verbrennungsprozesse, im Sinne einer Steigerung derselben.

Die Sonnenbäder wurden nun meist in der Weise verabreicht, daß nach $^1/_2$—1 Stunde der bis dahin nackte Kranke in Decken ein-

gepackt wird. Die schon anfangs meist einsetzende Schweißsekretion wird alsdann noch lebhafter, die Körpertemperatur steigt an. Man hat den Effekt des Schwitzbades, der sich in einer mäßigen Steigerung der Verbrennungen äußert. Endlich wird meist mit einer abkühlenden Prozedur, kühlem Halbbad oder Packung, Frottierung abgeschlossen, d. h. mit Kälte- und mechanischen Reizen.

Es nehmen also hier an der Gewinnung der Gesamteffekte eine Reihe von Einflüssen teil, deren Besprechnng im einzelnen hier nicht stattfinden kann und an anderer Stelle erfolgt ist (vergl. Matthes, Die Wirkung der Bäder auf den Stoffwechsel).

β) Glühlichtbäder.

Von vornherein haben wir eine Wirkung eigener Art beim Glühlichtbad am allerwenigsten zu erwarten, da seine Lampen fast ausschließlich Wärme- und nur sehr wenig chemische Strahlen liefern. Entsprechend wirkte es auf Sauerstoffverbrauch und CO_2-Produktion analog dem Quincke'schen Heißluftdad [H. Salomon (49)], doch wird die Atemgröße stärker, als bei ersterem beeinflußt. Es tritt ferner die Schweißabsonderung, vielleicht infolge direkter Wirkung der Strahlung auf die Schweißdrüsen, früher ein [Krebs (50) u. a.].

Wenn auch zweifellos im Glühlichtbade eine Steigerung der Oxydationen stattfindet, so darf man sie nicht zu hoch einschätzen. Wenn man den Sauerstoffmehrverbrauch in einem kräftigen Glühlichtbade von ca. $2^1/_2$ Stunden (7. L. Sauerstoff) ganz auf Fettverbrennung berechnet, so entspricht das nur ca. $3^1/_2$ g Fett.

Die Wirkung auf den Wasserhaushalt ist natürlich eine bedeutende, da Schweißverluste bis 2 l und mehr erreicht werden. Entsprechend tritt eine Konzentrationszunahme des Blutes und Blutserums ein, die sich bei methodischer Anwendung der Prozedur und systematischer Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr dauernd erhalten läßt.

Mit ihr geht auch eine prozentuale Vermehrung des Hämoglobins und der Erythrozyten einher.

Die etwas widersprechenden Angaben über letztere Befunde [E. Grawitz, W. Knöpfelmacher, W. Winternitz, A. Löwy, Ziegelroth, R. Friedländer (51)] bei denen individuelle Unterschiede in Stärke und Schnelligkeit der Schweißerregung offenbar eine Rolle spielen, finden sich in der schönen Zusammenstellung von W. Krebs und M. Mayer (52) kritisch besprochen. Es handelt sich jedenfalls nicht um wirkliche Neubildung, sondern um eine Folgeerscheinung der Eindickung des Blutes und veränderter Zirkulationsverhältnisse.

Wahrscheinlich gilt das gleiche für die mehrfach konstatierte Leukozytose, die nach Krebs und Mayer auf einer Vermehrung der neutrophilen polynukleären Leukozyten beruht. Vielleicht kommen auch thermotaktische Einflüsse in Betracht.

Ueber den Stickstoffumsatz im Lichtbade liegen Ermittelungen nicht vor, doch dürfen wir annehmen, daß die N-Ausscheidung wie bei anderen

Prozeduren vermehrter Wärmezufuhr und der Wärmestauung [Bartels, Naunyn, Schleich, Formanek, Topp (53)] zunimmt.

γ) Bogenlichtbäder.

Bei diesen mußte eine eigentliche Stoffwechselwirkung des Lichtes am ersten zu Tage treten. Denn das Licht der Bogenlampe ist besonders reich an chemisch und physiologisch wirksamen blauvioletten und ultravioletten Strahlen, reicher als das Sonnenlicht, dessen ultravioletter Teil erheblich durch die Atmosphäre absorbiert wird.

Es sind aber auch hier nur Wärmeeinwirkungen bekannt, die freilich viel schwächer als beim Glühlichtbad sind, Schweißausbruch, Ansteigen der Rektaltemperatur um 0,4—0,6° C [K. A. Hasselbalch (54)].

H. Salomon konnte in einem Versuche (s. Seite 624) mit Bogenlicht eine Wirkung auf den Gaswechsel nicht feststellen, ebensowenig anscheinend K. A. Hasselbalch im Bogenlichtbade. Er will nur eine Tage hindurch nachwirkende Vertiefung der Atmung bei entsprechend herabgesetzter Frequenz bemerkt haben (vergl. Glühlichtbäder).

Die therapeutische Einschätzung des Bogenlichtbades muß bei intensiverer Anwendung übrigens auch durch die Häufigkeit der Auslösung von Erythemen eine Einschränkung erfahren.

V. Wirkung des Lichtes auf Enzyme.

Bei der großen Bedeutung, welche die Enzyme für die Lebensäußerungen der Zellen haben, muß hier hervorgehoben werden:

Für eine Reihe von Enzymen ist eine schädigende Wirkung des Lichtes nachgewiesen. Schon A. Downes und J. P. Blunt (14) fanden Vernichtung des Invertins im Sonnenlicht. Das diastatische in den Blättern der Pflanze befindliche Ferment wird nach Green (55) vom Lichte und zwar von den ultravioletten Strahlen desselben zerstört. Andere Forscher, O. Emmerling, Weiß (56) kamen zu mehr negativen Resultaten. Es sind aber vielfach gerade die ultravioletten Strahlen auch hier die wirkungsvollsten, die aber in Versuchen mit Glasgefäßen infolge Absorption entfallen. In den methodisch einwandsfreien Versuchen von Schmidt-Nielsen (57) genügte Einschaltung eines Stückes farblosen Glases, um die von dem Forscher nachgewiesene Schädigung des Chymosins aufzuheben. Ebenso wie Chymosin wird nach Schmidt-Nielsen auch das Zymogen des Enzymes geschädigt.

Zusammenfassend müssen wir sagen, daß gerade die besten Versuche, die von Green und Schmidt-Nielsen, die deletäre Wirkung des Lichts für Enzyme erwiesen haben.

Die destruktive Wirkung des Lichtes auf Bakterientoxine ist vielfach festgestellt worden.

Ueber die Sensibilisierung von Toxinen und Enzymen vergl. Sensibilisation.

VI. Die Einwirkung des Lichtes auf das Blut.

Man hat Grund, Einwirkungen des Lichtes auf das Blut vorauszusetzen — einmal wegen der großen chemischen Verwandtschaft des in seiner Bildung vom Lichte so abhängigen Chlorophylls mit dem Hämoglobin der Wirbeltiere, dann auch wegen der starken Absorption, die das Hämoglobin auf ultraviolette Strahlen ausübt. Zu diesen Tatsachen kommt als dritte hinzu, daß V. Schläpfer (58) eine gewisse Einwirkung des Blutes auf die photographische Platte nachwies, nach Sonnenbelichtung des Blutes in gesteigertem Maße und bei albinotischen Kaninchen in höherem Maße als bei dunkel pigmentierten; er legt sich die Frage vor, ob nicht das Blut Lichtstrahlen, die es an der Peripherie des Körpers in den Hautgefäßen aufgenommen, speichern und im Innern des Körpers wieder abgeben könne.

Tatsächliche Einwirkung der Belichtung auf das Blut kennen wir aber noch so gut wie gar keine.

Oft hört man die Blässe, den rhachitischen Knochenbau der in den lichtlosen Gassen und Winkeln der Großstadt aufgewachsenen Kinder ins Feld führen, es ist aber klar, daß da eine Mischwirkung der verschiedensten hygienisch ungünstigen Faktoren vorliegt.

A. Akute Einwirkung.

Eine akute Einwirkung des Lichtes auf das Blut fand im Zuntzschen Institute Fülles (59), derart, daß bei Ueberführung eines Tieres aus dem Dunkeln ins Helle eine momentane Erhöhung des spezifischen Gewichtes des Blutes z. B. von 1047 auf 1050 eintritt. Dieser Unterschied blieb des weiteren tagelang bestehen.

Es handelt sich dabei jedenfalls um eine vasomotorische Reizwirkung, die zu einer anderen Verteilung des Blutes in den verschiedenen Gefässgebieten führt.

P. Linser und E. Helber (113) untersuchten 15—100 Stunden nach der Belichtung mit Bogenlampen und vermißten jede Einwirkung auf das Blut der Versuchstiere.

B. Chronische Einwirkung.

Die Angaben der Tierversuche lauten sehr widersprechend. Nach A. Marti (60) vermindert sich in der Dunkelheit die Zahl der Erythrozyten, während dieselbe im Sonnen- und elektrischen Licht (angeblich auch unter der Einwirkung anderer Hautreize) steigen soll.

Aehnliches fand für das Hämoglobin am im Dunkel gehaltenen Kaninchen L. Graffenberger (61). Längere Dunkelheit soll die Gesamtblutmenge herabsetzen. Die bekanntlich nicht genau mögliche Feststellung der Gesamtblutmenge erfolgte durch Wiegung der bei Entblutung ausströmenden Blutmenge.

Das gerade Gegenteil, nämlich Zunahme der Erythrozyten, der Kon-

zentration des Serums und Hämoglobins ermittelte F. Schönenberger (62), dessen Experimente aber am wenigsten Vertrauen erwecken, zumal auch das Kontrolltier eine erhebliche Beeinflussung in demselben Sinne wie die Versuchstiere zeigte.

P. Borrisow (63) endlich vermißte in anscheinend sorgfältigen Versuchen jede Einwirkung des Lichtes auf Erythrozyten und Hämoglobin seiner Tiere.

Daß unter so abnormen Umständen wie völliger Dunkelheit nach längerer Zeit ein Abfall der Formelemente und des Hämoglobins im Blute eintritt, erscheint uns für viele Fälle doch durchaus wahrscheinlich wegen des oft wohl unausbleiblichen Einflusses der Versuchsbedingungen auf das Allgemeinbefinden, auf Appetit, Bewegung usw. Ein direkter Einfluß scheint aber konstant jedenfalls nicht vorhanden.

Etwas eindeutiger ist die Tatsache, daß bei den Teilnehmern an Polarexpeditionen eine bleiche, an gelbgrün grenzende Hautfarbe einzutreten pflegt. Bluntuntersuchungen von Gyllenkreutz (64) ergaben weder spektroskopisch noch morphologisch eine Abweichung.

Es ist daher in Anlehnung auch an die Ermittelungen Finsen's wohl möglich, daß es sich hier um eine Folge des Wegfalls der gefäßerweiternden Eigenschaft des Lichtes handelt (Bie), also um chronische „kapilläre Anämie“.

VII. Eiweissumsatz.

Den Eiweißumsatz fand L. Graffenberger (61) bei 2 Kaninchen, von denen eines im hellen, das andere im verdunkelten Käfig gehalten wurde, in einer 46tägigen Vorperiode sich anschließenden Versuchszeit von 11 Tagen Dauer vollkommen gleich; bei einer Gesamtzufuhr von 17,2 g N setzten beide Tiere Stickstoff an, das belichtete 2,8 g, das andere 2,5 g für die ganze Versuchszeit.

VIII. Darmverdauung und Nahrungsresorption.

Einige Angaben finden sich in der Arbeit Graffenberger's: wesentliche Unterschiede zwischen belichteten und im Dunkel gehaltenen Tieren zeigten sich nicht. Angaben über Störungen der Darmtätigkeit im Dunkeln würden an sich nicht verwundern, da wir allgemein depressive Einflüsse vielfach an der Tätigkeit des Verdauungsrohres sich aussprechen sehen.

IX. Einwirkung des Lichtes auf die Haut.

A. Bei Tieren.

Viele niedere Tiere wechseln ihre Hautfarbe je nach Belichtung, und zwar Frösche, Tintenfische, Chamäleon im Sinne dunklerer Pigmentierung, viele andere werden im Lichte heller [P. Jensen (65)]. Die

höheren Tiere sind in der Regel an den belichteten Stellen, d. h. dem Rücken, dunkler gefärbt.

B. Beim Menschen.

Beim Menschen hat man lange die intensive Wirkung, die das Licht auf seiner Haut unter Umständen hervorbringt, als eine Wärmewirkung aufgefaßt. Erfahrungen aus der Pathologie mußten aber eines Besseren belehren, so die starken Hautentzündungen, die unter — an sich nicht warmem — elektrischem Lichte auftraten [Maklakoff (66)], ferner Beobachtungen von einer Idiosynkrasie gegen Sonnenlicht an Patienten, die sich andererseits starker strahlender Ofenwärme usw. ungestraft aussetzen durften [Th. Veiel (67). F. Hammer (68)].

Auch die Art der Hautentzündung bietet gegenüber der nach Wärme Besonderheiten: zunächst morphologisch gleich dem Wärmeerythem, hinterläßt das Lichterythem eine lange nach Ablauf der Entzündung noch wahrnehmbare Pigmentablagerung.

Durch Versuche mit absorptiver Selektion der einzelnen Teile des Spektrums [Widmark (69)] ist nachgewiesen, daß die Hauptwirkung den ultravioletten Strahlen zukommt. In Erweiterung dieser Feststellung zeigte Finsen (70) in elegantem Versuche, daß schon eine Bedeckung der Haut mit farblosem Glase (das die ultravioletten Strahlen in hohem Grade absorbiert) das Auftreten des Erythems verhindern kann — ein Umstand, der bekanntlich in der Technik der Finsenbehandlung zur Anwendung der Bergkristalllinsen geführt hat. Finsen selbst hat übrigens gezeigt, daß die hautirritierende Eigenschaft, wenn auch in schwächerem Maße vorhanden, auch den blauen und violetten Spektrumstrahlen innewohnt.

Die nach dem Lichterythem hinterbleibende Pigmentierung schützt in erheblichem Maße gegen erneute Lichtdermatitis [Finsen (70)]; der Rückschluß auf teleologische Eigenschaft des Pigments bei Negern usw. liegt nahe.

Anatomisch hat das Lichterythem alle Eigenschaften der Entzündung, Hyperämie der Gefäße, Austritt weißer Blutkörperchen usw. [G. Dreyer und H. Jansen (71)]. Noch nach Monaten, wenn die Färbung der entzündlichen Hautpartie mit derjenigen intakter Haut völlig abgeglichen ist, tritt beim Reiben der Haut eine stärkere Rötung der früher erythematösen Partie auf [Finsen (70)], es muß also noch sehr lange den Hautgefäßen eine gewisse Irritabilität hinterbleiben.

Die für die Haut so irritative Wirkung der blauvioletten und ultravioletten Strahlen hat bekanntlich Finsen (72) zur Wiederaufnahme alt empirisch begründeter Verdunklungs- resp. Rotlichtbehandlung der Pocken geführt.

Ohne den Krankheitsprozeß an sich zu beeinflussen, scheint — darüber ist sich die Mehrzahl der Forscher einig — diese Therapie in der Tat die Vereiterung der Pusteln zu behindern und so die konsekutive Narbenbildung günstig zu beeinflussen.

Bei der sog. Buchweizenkrankheit der Rinder steht die provozierende Wirkung des Lichtes außer allem Zweifel, ebenso bei der Pellagra.

X. Sensibilisierung.

Bei den bisher beschriebenen Erscheinungen war der variable Faktor, der sich in seine einzelnen spektralen Bestandteile zerlegen ließ, stets das Licht.

Wir haben aber in den letzten Jahren die Möglichkeit gewonnen, auch das Substrat der Lichteinwirkung in erhöhtem Maße dem Einflusse der strahlenden Energie zugänglich zu machen. Diese Möglichkeit ist begründet in den Erscheinungen, welche man vielfach als Sensibilisierung bezeichnet, und die zuerst von H. v. Tappeiner (73) und seinen Schülern O. Raab, Danielsohn, R. Jacobsohn und Ullmann (74) näher studiert wurden.

A. Einzelne Zellen.

Die grundlegende Beobachtung stammt von O. Raab (74). Derselbe sah die Giftigkeit von Akridin-, Eosin- und Phophinlösung für Infusorien ganz merkwürdig wechseln, als Ursache dieser Inkonstanz ergab sich, daß im Lichte der Tod der Tiere bis um ein Tausendfaches früher erfolgte als im Dunkeln.

Seitdem hat man eine Reihe von chemischen Körpern mit den gleichen Eigenschaften namhaft gemacht. Sie haben alle das Gemeinsame zu fluoreszieren.

Die Wirkung erstreckt sich offenbar auf die tierischen Zellen im allgemeinen, auf die Flimmerbewegung (Jakobsohn), auf Bakterien [G. Dreyer (75)]. Saccharoff und H. Sachs (76) wiesen hämolytische Wirkung der photodynamen Stoffe im Lichte nach.

B. Gewebe.

Schon O. Raab (74) fand, daß Sonnenlicht an den Ohren eosininjizierter Mäuse lokale Nekrosen hervorrufe. Jakobsohn (74) zeigte, daß Frösche im Lichte unter paraplegischen Erscheinungen infolge derselben subkutanen Eosindosis erliegen, welche sie im Dunkeln leicht vertragen. Dreyer (75) sah an den verschiedensten eosinhaltigen Geweben, Froschzunge, Kaninchenohr starkes Oedem, Gefäßerweiterung, Thrombosierung der Kapillaren unter Lichteinfluß auftreten.

C. Enzyme, Toxine etc.

Bei der großen biologischen Bedeutung der enzymartig wirkenden Stoffe wurden die letzteren alsbald in den Kreis der Bestrahlung gezogen, und analoge Einwirkungen festgestellt. Papayotin, Diastase, Invertin werden, mit Eosin, Magdalarot versetzt und dann belichtet, erheblich abgeschwächt [Tappeiner (77)], ebenso Toxine, Ricin, Tetanustoxin,

Diphtherietoxin [Tappeiner und Jodlbauer (78)], ferner die Komplemente des Serums [L. Lichtwitz (79)].

Die Abschwächung des Diphtherietoxins ist auch im Tierkörper nachweisbar, derart, daß mit Eosin resp. Methylenblau vorbehandelte Tiere die einfache letale Dosis vertragen.

D. Theoretisches.

Ueber das Zustandekommen der photodynamischen Wirkung hat schon O. Raab (74) instruktive Versuche angestellt, deren hauptsächlichste hier angeführt werden sollen.

Paramäzien leben unversehrt weiter im Lichte, das vorher eine Akridinlösung passiert hat. Es kann sich also nicht um eine Veränderung des Lichtes allein handeln.

Für die große Mehrzahl chemischer Gifte sind Paramäzien im Lichte keineswegs empfindlicher als im Dunkeln. Es wird also nicht etwa durch das Licht an sich eine Disposition zum Absterben der Paramäzien gegeben.

Da es sich weder um eine Einwirkung der Akridinlösung auf das Licht, noch um eine solche des Lichtes auf Paramäzien handelt, muß eine Veränderung in der Akridinlösung vor sich gehen. Diese Einwirkung ist an die direkte Gegenwart des Lichtes gebunden.

Denn hat man die Akridin-, Eosin-, Erythrosin- etc. Lösung vorher ins Licht gebracht und untersucht im Dunkeln ihre Wirkung auf Paramäzien, so findet man keinerlei toxische Eigenschaften.

Sicher ist, daß bei der Veränderung der photodynamischen Substanz eine Absorption von Lichtstrahlen eine Rolle spielt. Das ist von vornherein nach dem Gesetz der Erhaltung der Kraft zu erwarten und bewiesen dadurch, daß ein Licht, welches vorher eine Akridinschicht passiert hat, erheblich schwächer oder gar nicht mehr photodynamisch auf eine Paramäzien-Akridinsuspension einwirkt (Raab). Es spielt ferner eine offenbar beherrschende Rolle, die bisher noch in keinem Falle [Tappeiner, Tappeiner und A. Jodlbauer (80)] vermißte Fluoreszenz der photodynamischen Stoffe. Dabei ist die „sensibilisierende“ Wirkung um so größer, je geringer die Fluoreszenzhelligkeit des photodynamischen Stoffes ist, ohne daß ein gerades Verhältnis besteht (Tappeiner und Jodlbauer (80).

Dem entspricht auch folgende Tatsache:

Das ausgesandte Fluoreszenzlicht selbst ist bei der Erscheinung nicht das wirksame. Denn man kann Paramäzienkultur, Enzyme etc. von allen Seiten — etwa durch Einsetzen eines engeren Reagensglaszylinders in einen mit der Fluoreszenzschicht gefüllten weiteren — mit dem Fluoreszenzlicht des photodynamischen Körpers bestrahlen, ohne daß eine Wirkung eintritt (Raab).

Ueber die Natur der Fluoreszenzerscheinungen sind wir derzeit auch physikalisch noch schlecht orientiert, und es läßt sich zunächst nur die allgemeine Erklärung geben, daß fluoreszierende Körper die Energie der

Lichtstrahlen in chemische Energie umzusetzen vermögen. Wahrscheinlich spielt eine Jonisierung eine Rolle.

Mit dem Vorgange der Sensibilisierung photographischer Platten haben die beschriebenen photodynamischen Einwirkungen wohl nur eine mehr äußere Aehnlichkeit. Bekanntlich hat C. H. W. Vogel 1873 entdeckt, daß Bromsilberplatten, die gewöhnlich nur gegen die chemischen Lichtstrahlen empfindlich sind, bei Gegenwart gewisser Farbstoffe auch von den weniger brechbaren Strahlen, und zwar von denjenigen, welche der zugeführte Farbstoff absorbiert hat, in hohem Maße angesprochen werden (orthochromatische Platten). Ein befriedigende, theoretische Erklärung des Vorgangs existiert noch nicht. Auf die große Aehnlichkeit dieser optischen Sensibilisierung mit der photodynamischen Wirkung ist von Tappeiner (73), besonders nachdrücklich von Dreyer (75), Neisser und Halberstaedter (81) hingewiesen worden. Doch stellte sich bei näherer Prüfung heraus, daß eine Identität der beiden Vorgänge nicht besteht. Denn die besten optischen Sensibilisatoren entbehren der photodynamischen Wirkung gänzlich und ebenso umgekehrt: photodynamisch hochwirksame Stoffe sensibilisieren die photographische Platte nicht. [Tappeiner und Jodlbauer (80).]

Eine prinzipielle Verwandtschaft der Vorgänge mag deshalb doch bestehen.

E. Bedeutung der Anwesenheit von Sauerstoff.

Ledoux Lebard (82) hat zuerst die wichtige Beobachtung gemacht, daß reichliche Gegenwart von Sauerstoff die Einwirkung fluoreszierender Stoffe begünstigt. Weitere Arbeiten von W. Straub, Tappeiner und Jodlbauer, Jodlbauer und Tappeiner, Edlefsen (83), G. Sacharoff, und H. Sachs (76) haben direkt gezeigt, daß die Anwesenheit von Sauerstoff ein integrierender Faktor in dem Zustandekommen der photodynamischen Reaktion ist, sei es, daß es sich um lebende Zellen handelt oder um die Abspaltung von Jod aus Jodkalium (Straub), oder um die Oxydation von β-Naphtol zu β-Naphthochinon (Edlefsen) — Prozesse, die in ganz analoger Weise wie die deletäre Wirkung auf Zellen, Enzyme und Toxine, im Licht bei Zusatz fluoreszierender Substanzen begünstigt werden.

Es gibt indessen auch chemische Reaktionen, die durch Licht und fluoreszierende Stoffe bei Sauerstoffabschluß beschleunigt, durch Licht und fluoreszierende Stoffe bei Sauerstoffgegenwart gehemmt werden, z. B. die Reaktion: $2\,HgCl_2 + 2\,(NH_4)\,C_2O_2 = Hg_2Cl_2 + 2\,NH_4Cl + 2\,CO_2$ [Jodlbauer und Tappeiner (83)]. Es ist daher im Prinzip die Notwendigkeit der Sauerstoffanwesenheit zur photodynamischen Wirkung nicht erwiesen, trotzdem sie in fast allen einschlägigen Fällen Gesetz ist.

F. Allgemein-biologische Bedeutung der Sensibilisierung.

Bei der großen Verbreitung fluoreszierender Stoffe im Tier- und Pflanzenreiche bietet sich in der Deutung mancher Lebenserscheinungen

Gelegenheit, Analogien zur photographischen und photodynamischen Sensibilisation zu erschließen.

Ein fluoreszierender Farbstoff von höchster Bedeutung für die Kohlensäureassimilation der Pflanze ist das Chlorophyll. Umsetzung strahlender Energie in chemische, welche im Blatte stattfindet, stellt sich der Bedeutung des farbigen Sensibilisators für die photographische Platte völlig an die Seite. Aehnliche Vorstellungen können wir uns über die Wirkungen des ebenfalls fluoreszierenden Sehpurpurs bilden [G. Busck (16)].

Auch das Blutserum fluoresziert, sodaß photodynamische Vorgänge innerhalb des Körpers, wenn wohl auch nicht sehr umfangreicher Art, im Bereiche der Möglichkeit liegen.

G. Erfahrungen aus der Pathologie.

Von pathologischen Vorgängen photodynamischer Natur sind einige experimentell hervorzurufende bereits genannt worden. Von besonderem Interesse aber ist die spontan vorkommende sogenannte Buchweizenkrankheit der Rinder.

Wedding (84) lenkte 1887 die Aufmerksamkeit darauf, daß bei mit Buchweizen gefütterten Rindern und Schafen ein vesikulöses Erythem auftritt, wenn die Tiere dem Lichte, sei es der Sonne, sei es dem diffusen Tageslicht ausgesetzt wurden. Teerung der Haut kann die Krankheit hintanhalten, ebenso tritt sie auf schwarzhaarigen Hautflächen nicht auf.

Virchow (84) hat diese Angaben bestätigt.

Nach Untersuchungen Busck's enthält der Buchweizen einen fluoreszierenden Farbstoff, das Fluorophyll, und wenn auch dessen Reindarstellung noch nicht in genügender Menge geglückt ist, um die Frage experimenteller Prüfung zu unterziehen, so muß es als durchaus wahrscheinlich gelten, daß die Buchweizenkrankheit einer Sensibilisierung der Haut durch den in der Pflanze enthaltenen Farbstoff ihren Ursprung verdankt.

H. Therapeutische Ausblicke.

Die Lokalbehandlung karzinomatöser und tuberkulöser Hauterkrankungen mittelst sensibilisierender Stoffe ist von Tappeiner und Jesionek (85) bereits im Jahre 1903 unternommen worden. Sie erzielten die Nekrose und Abstoßung des krankhaften Gewebes. Sehr ermutigende Mitteilungen wurden etwas später von Jesionek und von Neißer und Halberstäder (81) veröffentlicht. Die letzteren fanden bei dem Verfahren die Stärke der Reaktion tuberkulösen und anderen Gewebes auch in der Tiefe energischer und wirksamer als bei der gewöhnlichen Finsenbehandlung.

Theoretisch kann man sich von diesem Heilverfahren allerdings viel versprechen. Dreyer (75), Neißer und Halberstädter (81) heben mit Recht hervor, daß bei vielen sensibilisierenden Stoffen gerade rote, gelbe, grüne Strahlen die Wirksamkeit vermitteln, diejenigen Strahlen also, die an sich schon die größte Penetrationsfähigkeit, dafür aber,

wenigstens beim Tiere, die geringste biologische Wirkung haben. Wenn es also gelingt, diese tief eindringenden Strahlen durch Sensibilisation gleichzeitig mit der chemischen Kraft der blauen und violetten Strahlen zu versehen, so hat man die Vorzüge der chemischen Strahlen ohne ihre Nachteile.

In der Therapie der Hauterkrankungen hat man jedenfalls den Erfolg vielfach unter der zu geringen Penetrationsfähigkeit der blauen Strahlen leiden sehen, so vor allem bei der Bang'schen Eisenlampe, die hauptsächlich ultraviolette Strahlen liefert, und daher nur für oberflächlichste Affektionen brauchbar ist, aber auch beim Finsenapparat, dessen Tiefenwirkung oft zu wünschen übrig läßt (Neißer).

Gerade das von Dreyer (75) verwandte Erythrosin verspricht bei seiner geringen Fluoreszenzhelligkeit und seiner starken Absorption für grün besondere Vorteile. Die Zukunft muß zeigen, ob sich dieselben realisieren.

Die Behandlung von Allgemeinerkrankungen hat sich photodynamischer Wirkung noch nicht bedient. Doch ist zu registrieren, daß Tappeiner und Jodlbauer (78) die photodynamische Abschwächung des Diphtherietoxins auch im Tierkörper nachweisen konnten, derart, daß mit Eosin resp. Methylenblau vorbehandelte Tiere die einfache sonst letale Dosis vertrugen.

G. Busck (16) schlägt in leicht durchsichtigen Gedankengängen vor, Malariakranke im Anschluß an Chinindarreichung mit Sonnen- oder elektrischen Lichtbädern zu behandeln.

Röntgen- und Radiumstrahlen.

Wenn die Röntgenstrahlen auch wahrscheinlich eine erheblich weniger komplexe Zusammensetzung haben als die Radiumstrahlen, so hat doch ihre physiologische Wirkung mit derjenigen der Radiumstrahlung nach allen bisher bekannt gewordenen Tatsachen eine so große Aehnlichkeit, daß wir um Wiederholungen vorzubeugen, die beiden Formen strahlender Energie hier gemeinschaftlich besprechen. Wir müssen uns ohnedem bewußt bleiben, daß auch von der Röntgenröhre eine ganze Reihe physikalischer Phänomene, uneinbegriffen die eigentlichen X-Strahlen, ausgehen und auf das Belichtungsobjekt einwirken, deren Einfluß wir im einzelnen noch nicht scharf auseinanderhalten können.

I. Penetrationsvermögen.

Die hohe Durchdringungskraft der Röntgenstrahlen für die Weichteile des Körpers ist bekannt. Doch gibt es wahrscheinlich — entsprechend, wenn man grob vergleichen will, etwa den einzelnen Spektralfarben verschiedene Sorten von X-Strahlen mit verschiedener Penetrationsfähigkeit. Bei stark luftleerer Röntgenröhre, sogenannter

harter Röntgenröhre, bilden sich mehr penetrationsstarke Strahlen als bei weicher Röhre.

Die Radiumstrahlen setzen sich bekanntlich aus drei Strahlengattungen zusammen, den α-, β- und γ-Strahlen, von welchen die letzteren mit den Röntgenstrahlen verwandt oder identisch sind. Die α-Strahlen werden sehr leicht absorbiert, unter anderem auch durch das Glimmerplättchen, welches die Radiumkapsel in der Regel abschließt. Man hat sich bisher in der Regel mit den stark penetrationsfähigen β- und γ-Strahlen befaßt. Es liegt aber auf der Hand, daß auch hier genaue Angaben der Versuchsmethodik nötig sind, wenn nicht ein unberechenbarer Faktor in die Verwertung der Untersuchungsergebnisse in der Weise hineingetragen werden soll, wie es bei den Röntgenstrahlen infolge verschiedener Stromstärke, verschiedenen Grades des Röhrenvakuums, verschiedener Beimischung von Begleitphänomenen, wie z. B., Wärme, elektrischen Entladungen etc. fast unvermeidlich scheint.

II. Einfluss auf Entwicklung und Zellleben.

A. Bakterien.

Aus der sehr großen Zahl von Untersuchungen [Literatur vollständig bei L. Freund (86)] geht hervor, daß die X-Strahlen auf Bakterien bestenfalls nur schwach entwicklungshemmend resp. tötend einwirken, viel schwächer z. B. als die ultravioletten Strahlen des Lichtes, sodaß viele Forscher jede Einwirkung leugnen.

Die Radiumstrahlen wirken viel energischer bakterizid [Aschkinaß und W. Caspari, K. Pfeiffer und E. Friedberger (87)], übrigens sind auch sie dem Lichte weit unterlegen.

B. Einzelne Zellen.

1. Pflanzenzellen.

Die Protoplasmaströmung in den Zellen von Vallisneria spiralis wird nach Lapriore (88) unter $^1/_2$stündiger Einwirkung der X-Strahlen beschleunigt, bei längerer Einwirkung trat eine Schädigung des Protoplasmas ein.

Bei Bryopsis plumosa treten nach H. Joseph und S. Prowazeck (89) ebenfalls Aenderungen in der Strömung und morphologischen Anordnung des Protoplasmas auf.

2. Protisten.

Untersuchungen liegen vor von F. Schaudinn (90) und H. Joseph und S. Prowazeck (89).

Es geht aus denselben hervor, daß die unmittelbare Empfindlichkeit einzelliger Wesen gegen Röntgenstrahlen jedenfalls viel geringer ist, als man bei der erheblichen physiologischen Wirkung der Strahlen am Menschen erwarten sollte. An Labyrinthula macrocystis nahm Schaudinn nach 14stündiger Expositionszeit keine Veränderungen wahr. Ebenso

reagierten Paramäzien auf 8stündige Röntgen- und 48stündige Radiumbestrahlung gar nicht [A. Jodlbauer (91)]. Amoeba princeps Ehrenberg wurde anfangs in ihren Bewegungen lebhafter, nach 5 bis 6 Stunden dagegen langsamer, nach 10 Stunden erfolgte kugelige Abrundung aller Individuen. Andere Protozoen sind viel empfindlicher, offenbar kommen bei den einzelligen Tieren große Verschiedenheit in ihre Beeinflußbarkeit durch Röntgenstrahlen vor.

C. Mehrzellige Organismen.

Hier sind es besonders die Vorgänge der Keimung und Entwicklung, die in merkwürdiger Weise Beeinflußbarkeit zeigen.

1. Pflanzen.

Nach Lapriore (88) unterblieb die Pollenkeimung bei Genista und Darlingtonia während der Bestrahlung, doch nicht dauernd. Dagegen fanden Maldiney und Thouvenin (92), daß Samen der Winde, der Brunnenkresse und der Hirse nach einer Stunde Bestrahlung mehrere Tage früher auskeimten als unbestrahlte Kontrollkörner, ähnlich auch Wolfenden und Forbes Roß (93).

Ausgesprochene Wachstumshemmung fanden bei der Bohne (Vicia faba) Perthes und Nathanson (94). Die durchschnittliche Länge der Wurzelkeime, die anfangs alle 5 mm lang waren, betrug nach einmaliger Röntgen- resp. dauernder Radiumbestrahlung:

	Nicht bestrahlte Bohnen	Mit X-Strahlen bestrahlt	Mit Radiumstrahlen bestrahlt
2 Tage . . .	78,5 mm	35,2 mm	22 mm
4 Tage . . .	121,7 „	42,0 „	24 „

Am stärksten äußert sich also die Wachstumshemmung bei der Radiumbestrahlung, eine Tatsache, die in entsprechender Weise schon von Becquerel (95) und Dauphin (95) gefunden war.

2. Tiere.

Für Tiere liegen eine ganze Reihe von Mitteilungen vor, wonach Röntgen- wie Radiumbestrahlung an Eiern von Askaris, vom Seeigel, vom Seidenspinner, an Krötenembryonen und Tritonenlarven zu eigentümlichen Wachstumsstörungen, nämlich Verlangsamung des Furchungs- und Differenzierungsprozesses, weiterhin zu grotesken Mißbildungen und eventuell zum Absterben führt. Dabei töten auch die stärksten verwendeten Strahlungsintensitäten die Eizelle nicht sofort, sondern haben erst spätere Entwicklungsstörung zur Folge. [G. Bohn (96), Perthes (94), Bordier (94), P. K. Gilman und F. H. Baetjer, A. Schaper (97), negativ nur G. Schwarz (98).]

Auch die Regeneration resezierter Teile wurde gehemmt, selbst wenn in weit zurückliegender Zeit bestrahlt worden war.

Für das Hühnchen hat Perthes nachgewiesen, daß der bestrahlte Flügel im Wachstum der Knochen wie Federn stark zurückbleibt.

III. Einfluss auf Bewegungsvorgänge.

Ein negativer Tropismus gegen Röntgenstrahlen wurde von H. Joseph und S. Provazek (89) bei Infusorien, vor allen Paramaecium caudatum und Volvox, sowie bei Daphnien festgestellt.

IV. Einwirkung auf allgemeinen Ernährungszustand und Energieumsatz.

Die Einwirkung auf den Gesamtumsatz ist noch nicht studiert. Bei der ausgesprochenen Nachwirkung der Röntgenbestrahlung eignet sich gerade das so expeditive Zuntz-Geppert'sche Verfahren zur Beantwortung der Frage, und die Lösung dürfte bald in Angriff genommen werden.

Bei Tieren, zu deren experimenteller Untersuchung man allerdings sehr viel stärkere und längere Bestrahlungen verwandt hat, tritt Appetitlosigkeit, Mattigkeit, Gewichtsverlust, Kachexie und schließlich der Tod ein [Kienböck, London, Boden, Heinecke (99)].

Die Körpertemperatur wird, wie P. Krause (100) feststellte, nicht unmittelbar durch die Bestrahlung geändert. Doch traten bei den Hautkranken G. Baermann's und P. Linser's geringfügige abendliche Temperatursteigerungen von $^1/_2$ bis 1^0 während der Bestrahlung auf, und sind auch bei Leukämikern, die freilich an sich schon öfters fiebern, während der Kur öfters vorhanden. Sie entsprechen möglicherweise den Temperaturerhebungen, wie wir sie auch nach Injektion nukleinhaltiger Substanzen auftreten sehen. Sehr gewöhnlich sind Temperaturerhebungen natürlich, wenn Dermatitis oder gar Ulzeration auftritt.

V. Wirkung auf Enzyme und fermentative Vorgänge.

A. Mangelnde Einwirkung.

Den Röntgenstrahlen wurden die bekanntesten Fermente vielfach mit negativem Erfolge unterworfen, so Chymosin [S. Schmidt-Nielsen (102)], Invertin [A. Jodlbauer (91)].

Ebensowenig wirkten auf die bezeichneten Fermente Radiumstrahlen ein [Schmidt-Nielsen (102), Jodlbauer (91), P. Bergell und A. Braunstein (103)]. Wenigstens bezieht Schmidt-Nielsen eine geringe Wirkung, die er in seinen Versuchen erhielt, auf gleichzeitige Bildung ultravioletter Strahlen.

Die von V. Henri und A. Mayer (104) konstatierte Einwirkung auf Invertin war jedenfalls nur eine sehr schwache und nur unter Umständen nachweisbare.

B. Begünstigende Einwirkung.

Andererseits scheinen gewisse Fermentationen durch Radiumsalze begünstigt zu werden.

Für Röntgenstrahlen liegt eine Mitteilung von R. Winternitz (105) vor, wonach bestrahlte Kaninchenhoden einen größeren Gehalt von inkoagulablem Stickstoff besitzen als unbestrahlte. Die Methodik (Abbindung der Hoden) läßt die Versuche nicht eindeutig erscheinen.

Für Radiumstrahlen fand C. Neuberg (106) eine erheblich raschere Zunahme der Eiweißaufspaltung in bestrahltem Karzinombrei als in unbestrahltem. Dasselbe stellte Jul. Wohlgemuth (107) für tuberkulöse Lunge fest. Nach mehrmaliger 15 bis 30 Minuten langer Radiumbestrahlung ging in 3 Tagen 4mal so viel Stickstoff in Lösung als in der Kontrollprobe.

Dagegen sahen Bergell und Braunstein (103), daß Radiumbestrahlung die Wirkung von Pankreatin auf Pepton hemmt, derart, daß weniger Tyrosin sich bildet als bei gewöhnlicher Fermentwirkung. Dagegen wird der Fermentationsprozeß merkwürdigerweise begünstigt durch den Zusatz von Radiumbromid in Substanz oder von radioaktivem Wasser.

Lepine und Boulud (108) wollen bei Tieren, die wiederholter Röntgenbestrahlung ausgesetzt waren, auffallenden Schwund des Leberglykogens gefunden haben. In vitro stellten sie unter dem Einfluß der X-Strahlen Vermehrung der Glykolyse des Blutes und der amylolytischen Funktion des Pankreas fest.

C. Erklärungsversuche.

Es gibt offenbar auf diesem Gebiete noch viele Widersprüche, und wir stehen erst am Anfange unserer Kenntnisse. Doch scheint uns nach den vorliegenden Erfahrungen die Meinung Wohlgemuth's viel für sich zu haben, daß das Radium manche autolytische Prozesse gewissermaßen in Gang bringt. Wohlgemuth sucht mit dieser Auffassung auch eine Angabe von G. Schwarz (109) zu erklären, welche insofern eine weitere Bedeutung beansprucht, als manche Forscher in ihr den Schlüssel zu vielen biologischen Wirkungen der X-Strahlen und Becquerelstrahlen gefunden glaubten.

Schwarz nahm an radiumbestrahlten Hühnereiern eine Farbenänderung des Dotters, verbunden mit widrigem Geschmacke, wahr. Die Veränderung führte er auf Zersetzung des im Dotter enthaltenen Lezithins unter Abspaltung von Trimethylamin zurück. In weiterer Verfolgung der Schwarz'schen Anschauungen haben dann Werner, Exner, Schlachta (110) in dem beschriebenen Vorgange die Ursache der deletären Wirkung gesucht, die X- und Becquerelstrahlen gerade auf junge lezithinreiche Zellen (Geschwulstzellen etc.) ausüben. Zugleich wollen sie durch Injektion radium- wie röntgenbestrahlten oder ozonisierten Lezithins die für direkte Bestrahlung typischen Hautveränderungen hervorgebracht haben.

Wenn es an sich schon mißlich ist, einen umfangreichen Komplex uns im Wesen noch unbekannter Einflüsse aus einem uns zufällig gerade

bekannt gewordenen Faktor heraus erklären zu wollen, hat überdies das Tatsächliche an der Mitteilung von Schwarz keine unbedingte Bestätigung gefunden. A. Thies konnte in Wiederholung der Versuche keine Beeinflussung am Eidotter finden, und J. Wohlgemuth vermißte an bestrahltem reinen Lezithin jede Veränderung.

Wir müssen daher sagen, daß alle auf der Lezithinspaltung aufgebauten Theorien der Radium- und Röntgenwirkung auf schwachen Füßen stehen.

VI. Einwirkung auf das Blut.

A. Beim Gesunden.

1. Erythrozyten und Hämoglobin.

Heinecke stellte bei seinen grundlegenden Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe fest, daß unter der Bestrahlung bei Mäusen, in geringerem Grade bei Meerschweinchen und Kaninchen eine Pigmentanhäufung in der Milz eintritt. Diese Siderosis entspricht wohl einem Zugrundegehen roter Blutkörperchen. Schon die nicht übergroße Intensität der Pigmentbildung ließ aber eine nur mäßige Ausdehnung dieses Zerfalls erwarten. Entsprechend sank die Erythrozytenzahl bei den Tieren (Kaninchen) in den ersten 14 Tagen nur wenig, der Hämoglobingehalt blieb ziemlich konstant. Erst in der dritten Woche erfolgt ein Absinken mit dem Auftreten der Dermatitis. Heineke (112) selbst aber hält aus methodischen Gründen seine Untersuchungen nicht für ganz beweisend.

Bei dem von ihm ausführlich besprochenen Kaninchen war der Rückgang der hämoglobinhaltigen Elemente übrigens doch nicht so unbedeutend wie folgende Stichproben aus seiner Zusammenstellung erweisen.

Datum	Bestrahlung in Stunden	Erythrozyten	Leukozyten	Hämoglobin	Bemerkungen
22. 4.	9	6 980 000	10 300	90	—
23. 4.	14	—	—	—	—
24. 4.	2	7 300 000	4 000	80	Vor der Bestrahlung gezählt.
25. 4.	—	5 600 000	3 300	80	—
2. 5.	—	6 520 000	2 250	90	Tier matt, trübe Augen, Haarausfall.
5. 5.	—	4 220 000	1 850	70	—
9. 5.	—	4 770 000	1 930	40	—
12. 5.	—	—	—	—	Starke Dermatitis an Kopf und Nacken.
13. 5.	—	4 340 000	3 050	50	—

Auch P. Linser und E. Helber (113) beobachteten am Hund, Kaninchen und Ratte mäßige Anämie, sehen aber, wie Heineke (112),

dieselbe als sekundär, verursacht durch den Rückgang des Allgemeinbefindens der Tiere an. Auch die Form der Erythrozyten zeigte keine Veränderungen, erst nach lange fortgesetzter Bestrahlung trat gelegentlich Körnelung und Polychromatophilie auf.

Am gesunden Menschen fand B. Bloch (126) nach Bestrahlung je 20 Minuten lang an 6 aufeinanderfolgenden Tagen einen Rückgang

der Erythrozyten	von	6 205 000
	auf	5 475 000
des Hämoglobins	von	16,68 %
	auf	15,85 %.

Kein Einfluß der Röntgenbestrahlung läßt sich nachweisen auf in NaCl-Lösung suspendierte Erythrozyten [Milchner und Mosso. ähnlich Joachim und Kurpjuweit (114)], ebensowenig auf in abgebundener Vene bestrahltes Blut [S. Bärmann und P. Linser (101)].

Die hämoglobinhaltigen Elemente des Knochenmarks bleiben ebenfalls unbeeinflußt [Milchner und Mosso (115)].

Man kann nach alledem wohl sagen, daß eine primäre Beeinflussung des Hämoglobins und der Erythrozyten nicht eintritt.

2. Leukozyten.

Die Leukozyten stehen für die Beurteilung der unter den X-Strahlen einsetzenden Blutveränderungen im Mittelpunkt unseres Interesses, nicht bloß wegen der Erfahrungen aus der Pathologie, sondern auch infolge der für die ganze Biologie wichtigen Untersuchungen von Heineke (112). Durch ihn wissen wir, daß das lymphoide Gewebe unseres Körpers eine ganz spezifische Empfindlichkeit gegen Röntgenstrahlen hat.

Bei Meerschweinchen und Mäusen beginnt bereits nach dreistündiger Bestrahlung ein ausgedehnter Schwund des lymphoiden Gewebes der Milz, der Lymphdrüsen und der Darmfollikel, die Lymphozytenkerne zerfallen innerhalb weniger Stunden in Chromatinschollen und Kugeln. Die Kerntrümmer werden von bald wieder verschwindenden Phagozyten aufgenommen. In 24 Stunden ist alles lymphoide Gewebe völlig untergegangen. Wesentlich später, erst nach Tagen beginnt ein analoger Prozeß an der Milzpulpa (polymorphkernige Leukozyten, eosinophile Zellen) und an den Zellen des Knochenmarks, das schließlich in ein blutreiches Fettmark umgewandelt wird [Heineke (112)].

Diesen Veränderungen in den hämatopoietischen Organen entspricht ein erheblicher Rückgang der Leukozytenzahl im strömenden Blute. Derselbe ist z. B. aus beistehender Tabelle zu ersehen. Entsprechend der Prädisposition des lymphoiden Gewebes gehen am raschesten anscheinend Lymphozyten zu Grunde. Linser und Helber (113) fanden z. B. am Hunde:

Datum	Röntgenstunden	Leukozytenzahl	Lymphozyten	Polynukleäre	Mononukleäre u. Uebergangsformen	Eosinophile	Mastzellen	Unbestimmbare Zellen	Erythrozyten	Blutplättchen	Hämoglobin	Körpergewicht	Bemerkungen
			Prozente										
8. 2.	—	28 600	34	58	5	2	1	—	4 590 000	354 000	90	4920	—
14. 2.	40	12 000	12	83	3	1	1	—	—	—	—	4750	—
24. 2.	60	900	10	80	4	1	—	5	4 010 000	285 000	75	4250	—
1. 3.	10	2 400	6	78	3	—	—	12	—	—	—	4080	—
7. 3.	—	2 100	2	71	5	—	—	22	3 810 000	3 120 000	65	3910	—

Die gleichen Befunde hat bei Radiumwirkung A. Thies (111) mitgeteilt.

Uebrigens hat K. Quadrone (115) gelegentlich bei Kaninchen und Meerschweinchen jede Einwirkung der Bestrahlung auf den Blutbefund vermißt.

Für den gesunden Menschen habe ich nur Angaben von B. Bloch (126) finden können. Nach diesem sank infolge einer Bestrahlung von im ganzen 120 Minuten die Leukozytenzahl von 14 300 auf 7 200 im Kubikmillimeter.

3. Hämolysine, Alexine.

P. Linser und E. Helber (113) sahen keine Einwirkung der Bestrahlung auf die hämolytischen Eigenschaften des Blutes.

K. Quadrone (115) will eine Zunahme der Alexine des Serums, zustandekommend durch Leukozytenauflösung, nachgewiesen haben.

B. Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut in Krankheitszuständen, insbesondere Leukämie.

Seit der Veröffentlichung Senn's ist die Leukämie das eigentliche Feld der Röntgenbehandlung geworden, und es sind bereits eine große Menge von Erfahrungen über die Veränderungen des Blutes in der Literatur niedergelegt, die meisten allerdings ohne Berücksichtigung der verschiedenen Formen der Leukozyten. Eine gute Uebersicht geben die zusammenfassenden Referate von P. Krause (100) und Schirmer (116), sowie die Arbeit von M. Franke (117).

1. Erythrozyten.

Die Erythrozyten nehmen nach übereinstimmenden Mitteilungen zahlreicher Autoren während der Bestrahlung der Leukämie meist zu, selbst gelegentlich um das Doppelte [Joachim und Kurpjuweit (114), M. Franke (117), Hoffman (118)] und bis zur Polyzythämie [Krause (100)]. Es stiegen gleichzeitig auch der Hämoglobingehalt und das spezifische Gewicht des Gesamtblutes — alles wohl auch entsprechend der Besserung des Gesamtbefindens. Pathologische Formen, z. B.

Megaloblasten, nehmen ab [Joachim und Kurpjuweit (114) u. a.] oder schwinden ganz. Es kann aber auch in seltenen Fällen selbst nach anfänglich ausgezeichnetem Erfolg und völligem Schwinden der Leukozyten das Blutbild der perniziösen Anämie sich herstellen [Waßmuth (119)].

2. Leukozyten.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist die Verminderung der Leukozyten eine ganz frappante. Ein Absinken von 600 000 bis zur

	Erythro-zyten	Leuko-zyten	Multinukl. neutr.		Uninukl. neutr.		Multinukl. eosin.	
			%	Ges.-Z.	%	Ges.-Z.	%	Ges.-Z.
Normalwert . . .	4 500 000	6 000	72	4 320	—	—	2,5	150
15. 11. Vor Beginn .	4 500 000	290 000	82,9	240 410	9,1	26 390	2,2	6 380
27. 11. Nach 6 Bestrahlungen . . .	4 400 000	248 000	84,0	208 320	6,4	15 872	1,7	4 216
3. 12. Nach 12 Bestrahlungen . . .	5 000 000	140 000	86,1	120 540	5,8	8 120	2,1	2 940
16. 12. Nach 20 Bestrahlungen . . .	5 000 000	15 500	84,8	13 067	2,1	2 940	0,1	217
16. 1. Nach 4 wöchentlicher Pause . .	3 900 000	6 500	84,8	5 512	vereinzelt		1,1	71
31. 1.	—	10 000	84,7	8 470	„		1,4	140

Norm ist vielfach berichtet. Die Verminderung beginnt gewöhnlich erst nach mehreren 100 Bestrahlungsminuten, ein definitives Absinken kann sogar erst nach 1000—2000 Minuten Belichtungszeit erfolgen [Krause (100)]. Individuelle Verschiedenheiten spielen offenbar eine große Rolle, wie z. B. an einem Falle Franke's ersichtlich ist, in welchem die Leukozyten bereits am Tage nach der ersten Bestrahlung auf die Hälfte vermindert waren. Manche Autoren [Aubertin und Beaujard, Guerrá. Bozzolo (120)] haben eine primäre Zunahme der Leukozyten beschrieben und zwar eine polynukleäre, nicht myelozytäre Hyperleukozytose, welche alsbald einem Absturze Platz macht; derselbe kann sich auch an einem Hineingelangen von Leukozytentrümmern in den Kreislauf aussprechen (Aubertin und Beaujard). Es ist das aber kein regelmäßiges Vorkommnis [Krause (100)].

Bemerkenswerterweise spricht sich die im Tierexperiment durch Heineke (112) festgestellte Tatsache, daß lymphoides Gewebe zuerst in rapider Weise von den Röntgenstrahlen zum Schwunde gebracht wird, nicht in der klinischen Erfahrung am Blutbilde der Leukämie aus. Vielmehr nehmen von den einzelnen Leukozytenformen am schnellsten die Myelozyten ab, erst in zweiter Linie die Lymphozyten: gleichzeitig erhöht sich prozentual die Anzahl der neutrophilen polynukleären Zellen.

Gerade bei der myelogenen Leukämie sind denn auch Fälle beobachtet worden, in denen das Blutbild völlig zur Norm zurückkehrte. [A. Hoffmann (118), M. Cramer (121)]. In der Regel bleiben aber auch bei an sich gesundhafter Leukozytenzahl Myelozyten zurück, — ein Zeichen, daß zunächst nur eine symptomatische Beeinflussung des Krankheitsprozesses erreicht ist.

Einen typischen Verlauf bietet z. B. folgender von Cramer beobachteter Fall myelogener Leukämie:

Uninukl. eosin.		Lymphozyten		Mastzellen		Uebergangszellen		
%	Ges.-Z.	%	Ges.-Z.	%	Ges.-Z.	%	Ges.-Z.	
—	—	22	1 320	0,5	30	3,0	180	Poikiloz., Normobl.
0,2	580	1,4	4 060	1,2	3 480	3,0	8 700	„ „
0,1	248	2,6	6 448	2,1	5 208	3,1	7 688	„ „
0,1	140	3,1	4 340	1,4	1 960	1,4	1 960	Geringe Poikiloz., seltene Normobl.
—	—	7,5	1 163	1,5	232	3,2	496	Keine Poikiloz., seltene Normobl.
—	—	10,1	657	0,8	52	3,2	208	Normobl. selten.
—	—	8.8	880	2,4	240	2,7	270	„ „

Bei der lymphatischen Leukämie erfolgt zwar auch ein Rückgang der Leukozytenzahl selbst bis zur Norm, indessen gelingt es in der Regel nicht, die Verhältniszahlen der Leukozyten in dem günstigen Sinne zu beeinflussen, wie bei der myelogenen Leukämie. Die Lymphozyten behalten stets ausgesprochen die Ueberhand [Krause (100), Cramer (121)].

Ein eigentümliches Verhalten zeigten öfters die Mastzellen, indem sie unverhältnismäßig langsam ab und selbst prozentual zunehmen. [Franke (117), E. Mayer und O. Eisenreich, A. Fränkel, Fr. Müller (122).]

3. Versuche einer Erklärung der Leukozytenverminderung.

Seit Heineke's Arbeiten erklärt man den Rückgang der Leukozytenzahl bei der bestrahlten Leukämie durch Einwirkung auf die Keimzentren. Schon Grawitz (123) aber hat 1904 darauf hingewiesen, daß in einer hypisotonischen 0,6 %igen NaCl-Lösung die Leukozyten eines Leukämiefalles vor der Bestrahlung sich viel resistenter erwiesen, als nach ihr. Ausdrücklich haben dann auf Grund von Tierversuchen P. Linser und E. Helber (113) eine direkte Schädigung und Zerstörung der Leukozyten im strömenden Blute behauptet. Die Verarmung der inneren Organe an Leukozyten ist nach diesen Autoren erst ein sekun-

därer Vorgang, hervorgerufen durch den primären Leukozytenzerfall im Blute. Einmal soll zeitlich der Leukozytenschwund in der Zirkulation noch vor dem in den Keimzentren eintreten. Zweitens ließen sich durch ein- bis zweistündige Bestrahlung von weißen Blutkörperchen im hängenden Tropfen Zerfallserscheinungen direkt demonstrieren. Vor allem aber bilden sich im bestrahlten leukozytenhaltigen Serum Stoffe, welche weiße Blutkörperchen zerstören, leukotoxisch wirken. Diese leukotoxische Wirkung äußert sich sowohl im Reagensglasversuch wie im Tierkörper.

Spritzt man z. B. Blutserum eines bestrahlten Kaninchens einem zweiten Kaninchen ein, so erfolgt im Gegensatz zu der nach Normalserum erfolgenden Vermehrung eine Abnahme der Leukozytenzahl.

Bestrahlung von gut ausgeschleudertem und daher leukozytenfreiem Serum läßt keine Leukotoxinbildung zustandekommen, die leukotoxischen Stoffe bilden sich nur durch Zerfall von Leukozyten. Erwärmen auf 50—60°, ½ Stunde lang, inaktiviert das Leukotoxin.

Der Körper immunisiert sich bei längerer Bestrahlung gegen dasselbe, woraus sich Anstiege der Leukozytenzahl erklären, wie sie sich im Verlaufe längerer Bestrahlung öfters finden.

So Linser und Helber (113); ähnliches berichtete A. Hoffmann (118), welcher mit dem Blutserum des einen bestrahlten Leukämikers die Leukozyten eines zweiten löste. Eine völlige Bestätigung und Erweiterung erfuhren die Angaben von Linser und Helber ferner durch H. Curschmann und O. Gaupp (124), die das Serum röntgenbehandelter Leukämiker verwandten. Zu negativem Resultat kam dagegen M. Franke. und zuletzt haben C. Klieneberger und H. Zöppritz (125) das Leukotoxin einer scharfen kritischen Betrachtung unterzogen, welche sowohl aus theoretischen Gründen wie im Versuch zu völlig absprechendem Ergebnis führte. Die hier der Wiedergabe sich entziehenden Einzelheiten der sorgfältigen Arbeit lassen uns die Existenz eines Röntgenleukotoxins d. h. eines komplexen Cytolysins unwahrscheinlich erscheinen.

VII. Eiweissstoffwechsel.

A. Beim Gesunden.

1. Stickstoffausscheidung.

Bei der geschilderten Auflösung des lymphoiden Gewebes unter der Aktion der X-Strahlen müssen wir erwarten, daß während derselben eine gesteigerte Ausfuhr von Stickstoff zustande kommt. Das zeigt sich denn auch deutlich bei den freilich etwas fragmentarisch mitgeteilten Untersuchungen von G. Baermann und P. Linser (101). Dieselben erzielten unter gleichmäßiger Kost bei sieben zweimal an einem Tage bestrahlten Hautkranken deutliche Erhebung der N-Ausscheidung im Harn. Sie fanden z. B.:

Datum	bei Sch.		bei S.		
	Urin-N	Fäzes-N	Urin-N	Fäzes-N	
17. 12.	12,71	zus. N 8,96 g 2,24 g pro die	15,28	zus. N 3,78 g 0,95 g pro die	
18. 12.	12,85		15,50		
19. 12.	12,27		15,73		
20. 12.	12,57		15,19		
Durchschn.	12,6	Ges. N-Ausscheidung 14,84	15,43	Ges. N-Ausscheidung 16,38	
21. 12.	13,62	zus. N 5,84 g 1,46 g pro die	16,47	zus. N 4,15 g 1,04 g pro die	Bestrahlungstag
22. 12.	13,35		16,92		
23. 12.	13,98		17,95		
24. 12.	12,33		15,80		
Durchschn.	13,32	Ges. N-Ausscheidung 15,29	16,78	Ges. N-Ausscheidung 17,82	
25. 12.	12,80	zus. N 10,28 g 2,57 g pro die	14,66	zus. N 4,09 g 1,02 g pro die	
26. 12.	12,41		15,46		
27. 12.	12,32		15,75		
28. 12.	12,58		15,22		
Durchschn.	12,53	Ges. N-Ausscheidung 15,1	15,27	Ges. N-Ausscheidung 16,29	

Der N-Verlust, der erst am 3. oder 4. Tage nach der Bestrahlung abklang, ist z. B. bei S. doch recht erheblich, und es ist uns etwas fraglich, ob man ihn ganz auf Rechnung des zur Auflösung gelangenden lymphoiden Materials setzen kann, und ob nicht eine eigene, den Eiweißzerfall steigernde Wirkung der X-Strahlen vorliegt.

2. Harnsäure und Purinbasen.

Für die eben angedeutete Auffassung spricht auch etwas, daß in der einzigen, am gesunden Menschen (d. h. einem Ekzemkranken) vorliegenden Beobachtung von B. Bloch (126) die Mehrausscheidung von Purinkörpern eine doch nur sehr geringgradige, die P_2O_5-Ausscheidung relativ stärker war. Bloch bestrahlte an sechs hintereinanderliegenden Tagen je 20 Minuten lang, er fand durchschnittlich:

	U	Basen-N	P_2O_5
Vorperiode:	0,569	0,0256	3,04
Hauptperiode:	0,6035	0,0276	3,427
Nachperiode:	0,627	0,0261	3,12

Bei bestrahlten Kaninchen und Meerschweinchen fand Quadrone (115) Steigerungen der P_2O_5-Ausfuhr im Harne meistens, doch nicht immer.

B. Bei Krankheitszuständen.

1. Stickstoffausscheidung.

Die vorliegenden Angaben beschränken sich auf die Leukämie und sind auch hier spärlich und nicht erschöpfend.

Wir haben zu erwarten, daß 3 Momente bestimmend einwirken, einmal die von Baermann und Linser (101) schon für den Gesunden nachgewiesene Steigerung des Stickstoffzerfalls, dann die Mehrausscheidung von Purinbasen, wie sie der Zerfall der nukleinhaltigen Leukozyten bedingt und endlich, in entgegengesetztem Sinne wirkend, die Besserung, welche das Allgemeinbefinden unter der Röntgentherapie erfährt.

Entsprechend der Rückbildung der Leukozytenzahl in den ersten Tagen der Behandlung findet sich denn auch in den Arbeiten einiger Autoren gesteigerte N-Ausfuhr in den ersten Tagen der Behandlung, so bei J. Lossen und P. Morawitz (127).

Bei demselben Kranken trat später unter fortschreitender Besserung des Allgemeinzustandes Stickstoffretention in Erscheinung.

Bei dem Kranken Königer's andererseits zeigten sich vorübergehende Steigerungen der P_2O_5- und N-Ausscheidung über die Zufuhr hinaus erst nach 14tägiger Bestrahlung, gleichzeitig mit dem Rückgange des Milztumors und der Leukozytenzahl, entsprechend den individuellen Verschiedenheiten des Zeitpunktes, in welchem klinisch die Bestrahlungswirkung einsetzt.

Genaue N-Bilanzen der röntgenbestrahlten Leukämiker, unter gleichzeitiger Mitteilung der Kotanalysen, stehen übrigens in der Literatur der Frage noch aus.

2. Purinstoffwechsel.

Zahlreicher sind die Angaben über die Purinkörper, entsprechend den nahen Beziehungen derselben zu einem so nukleinhaltigen Material wie den Leukozyten. Aber auch hier entspricht es nur der großen Anzahl der bestimmenden Faktoren, d. h. zum Beispiel Leukozytenproduktion, Leukozytenzerfall, Harnsäurebildung, Harnsäureausfuhr, wenn die Angaben noch nicht auf eine einheitliche Formel zurückzuführen sind.

3. Harnsäure.

Vielfach ist ein rasches Ansteigen der Harnsäure in den ersten Bestrahlungstagen vermerkt [Heile (128), J. Morawitz und P. Lossen, K. Quadrone (115)].

So war der Ablauf bei Fall II von Lossen und Morawitz (127):

Vorperiode unbestrahlt:

Datum	Erythrozyten	Leukozyten	N	U	P_2O_5
29.—31. 11.	1 400 000	453 000	19,26	1,77	1,86
1.—3. 12.	1 490 000	550 100	17,88	1,69	2,1
Bestrahlungsperiode 4.—24. 1.:					
4.—6. 1.	—	—	21,47	2,05	3,25
7.—9. 1.	—	—	27,4	2,99	5,4
10.—12. 1.	—	367 000	28,65	3,15	5,10
13.—15. 1.	—	—	23,2	1,9	4,2
16.—18. 1.	2 768 000	270 000	16,65	1,29	2,4
19.—21. 1.	—	—	12,8	1,26	2,1
22.—24. 1.	3 176 000	130 000	13,2	1,4	1,6

Setzt der Abfall der Leukozyten später ein, so erscheint auch die Harnsäureerhebung später, so bei Krause (100), Königer (129).

Doch konnten Cramer (121) und Arnsperger (130) überhaupt eine Steigerung der Harnsäuremenge zur Zeit des Leukozytenabfalls nicht wahrnehmen. Aus den von ihnen gegebenen Kurven scheint sie dennoch erschließbar. In anderen Fällen aber, z. B. Fall I von Morawitz und Lossen (127), wie einem Falle Stursberg's (131), ist überhaupt eine Vermehrung der Ū-Ausfuhr trotz Abfalls der Blutleukozytose nicht zu erkennen.

Etwas eher, wie sich für den Ablauf des Purinstoffwechsels unter der Bestrahlung der Leukämie eine durchgehende Regel aufstellen läßt, ist das möglich für die Zeit, in der sich unter der Wirkung der Röntgentherapie ein gewisser Gleichgewichtszustand hergestellt hat, das Blutbild für Monate zur Norm zurückgekehrt, der Milztumor geschwunden ist.

Meist sind in diesem Stadium die Harnsäurezahlen niedrig, und gerade in den günstig verlaufenden Fällen scheint dies der Fall zu sein; die Harnsäure gleitet, sei es nach vorheriger Steigerung, sei es ganz allmählich zu ihren niedrigen Werten herab und persistiert lange bei ihnen. So bestimmten Morawitz und Lossen (127):

Leukozytenzahl	Maximalwert	Ū	Anfangswert	Kost
6400	315 800	0,32	1,26	200 g Kalbfl., sonst purinfrei.
—	—	0,67	—	—
–	—	0,46	—	—
Joachim und Kurpjuweit:				
6400	693 000	0,244	1,22	—
9500	—	—	—	—

Freilich kann auch selbst bei extremer Leukopenie der Harnsäurewert hoch sein: 0,9 g bei 2200 und 1,23 g bei 750 Leukozyten [Morawitz und von Lossen (127)], doch handelt es sich da um ein seltnes Vorkommnis sub finem vitae.

Die Tatsache, daß in der Regel doch mit der Abnahme der Leukozyten eine Abnahme der Harnsäure einhergeht, spricht nicht sehr für die Theorie von Linser und Helber über das Erliegen der zirkulierenden Leukozyten, sondern vielmehr für eine verminderte Bildung von Leukozyten infolge Beeinflussung der blutbildenden Organe.

4. Alloxurkörper.

Noch weniger als bei der Harnsäure läßt sich hier eine Gesetzmäßigkeit feststellen, weder im Verhältnis zur Leukozytenzahl noch zur Harnsäureausscheidung, um so weniger als die Angaben spärlich sind. Rosenberger (132) fand hohe Xanthinbasenwerte bei niedriger Harnsäure, ähnlich Schleip und Hildebrand (133), ein auch sonst manch-

mal bei der Leukämie beschriebenes Verhalten [Bondzynski und Gottlieb (134)].

5. Andere Krankheitszustände.

Ueber die Harnsäureausscheidung resp. Xanthinbasenausscheidung bei Pseudoleukämie finden sich Angaben bei F. Rosenberger (132), H. Stursberg (131). Wesentliche Aenderungen in den Ausscheidungsverhältnissen scheinen nicht vorzuliegen; die Angaben sind zu wenig ausgiebig, um die Frage abzuschließen.

VIII. Die Einwirkung auf den Verdauungsapparat.

A. Beim Gesunden.

Die Ausnutzung der Stickstoffsubstanzen war in den Versuchen von Baermann und Linser normal.

An Tieren beobachtete Heineke bei protrahierter Behandlung mit Röntgenstrahlen Durchfälle, die er auf die Veränderungen im Follikelapparat des Darms bezieht.

B. Am Kranken.

Ueber die erhebliche Besserung des Appetits der Leukämiker unter der Röntgentherapie stimmen die Nachrichten überein (Krause u. A.). Burghart (135) sah in einem Falle direkt „Heißhunger".

Es setzen aber auch beim Kranken leicht Diarrhöen ein (Schleip und Hildebrand, M. Franke, Krause).

IX. Einwirkung auf die Nieren.

Das Auftreten von Nephritis ist beim Versuchstier (Baermann und Linser) und bei der Leukämie (Schleip und Hildebrand, M. Franke u. A.) mehrfach beobachtet worden.

X. Einwirkung auf die Hoden und Ovarien.

Tiere wurden durch Röntgenbestrahlung der Hoden steril. Im Ausstrich des Spermas resp. des Hodens findet man keine Samenfäden. Die Zellen der Hodenkanälchen schwinden [Albers-Schönberg, Frieben, W. Scholtz (136)].

Noch schneller führt das Radium zu den geschilderten Veränderungen [Seldin (136)].

Es handelt sich offenbar um eine gewisse Gesetzmäßigkeit im Verhalten der X- und Becquerelstrahlen gerade gegen junge entwicklungsfähige Zellen, ein Verhalten, wie es sich analog in den starken Einwirkungen auf embryonale Entwicklung, Regeneration, auf Geschwulstzellen wieder findet.

Entsprechende Vorgänge regressiver Metamorphose beschreibt für die Ovarien Halberstädter (136).

XI. Andere drüsige Organe.

Es lag nahe, bei der elektiven Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf Hodengewebe, auch andere drüsige Organe daraufhin zu prüfen.

Ueber Erfolge bei der Behandlung des Kropfes berichteten Puseg, Boggs, Mayo, C. Beck, Stegmann, P. Krause u. A. Doch kam C. Pfeiffer (137) in sorgfältigen Untersuchungen an der Bruns'schen Klinik zu fast gänzlich negativem Resultat. Verkleinerung der hypertrophischen Prostata wollen L. Mozkowitsch und R. Stegmann (138) erzielt haben.

Bei Mikulicz'scher Krankheit (Anschwellung der Speichel- und Tränendrüsen) erreichte Fittig (139) befriedigenden Erfolg.

Stoffwechseluntersuchungen auf diesem Gebiete, die gerade bei Erkrankungen der Thyreoidea lichtbringend sein könnten, liegen nicht vor.[1])

XII. Einwirkungen auf die Haut.

A. Normale Haut.

Unter den Röntgenstrahlen tritt, wie aus den massenhaft vorliegenden Literaturangaben einhellig hervorgeht, zunächst Trockenheit, leichte Pigmentierung der Haut, Haarausfall, dann eine Entzündung und Infiltration der Kutis und Epidermis, endlich Dermatitis bullosa und selbst Ulzeration ein [Kienböck (142)].

Einzelheiten der histologischen Veränderungen, ob zunächst eine Wirkung auf die Gefäßenden eintritt, oder, wie die Mehrzahl der Autoren annimmt und wie auch nach Analogie anderer Organe wahrscheinlicher ist, eine primäre Wirkung auf die Epithelzelle, kann hier nicht Gegenstand der Erörterung sein. Ausführliche Würdigung der Literatur und des dermatologischen Bildes findet man bei Freund (86), W. Scholtz, Halkin (138) u. A.

Die ersten Erscheinungen der Hautreaktion treten bei den Röntgenstrahlen nach 8 bis 20 Tagen, und zwar später als bei der Radiumbestrahlung auf, bei der das Erythem schon nach 1 bis 2 Tagen vorhanden sein kann.

Das wirksame Agens sind jedenfalls die Röntgenstrahlen selbst [R. Kienböck (140, 142), W. Scholz (140)], nicht, wie Freund (141) und Schiff (141) wollten, die von den Röntgenröhren ausgehenden elektrischen Wellen und Entladungen.

Ueber die etwa zu gewärtigenden Aenderungen der Stoffwechselvorgänge infolge Beeinflussung der Haut — Mitteilungen über sie stehen noch aus — vergl. Kapitel Stoffwechselerkrankungen und Haut.

---

1) C. Rudinger beschrieb kürzlich (D. med. W. 1907. Nr. 2) Stickstoffretention als Folge der Röntgenbestrahlung bei zwei Fällen von Basedow.

B. Erkrankungen der Haut.

Proliferierende Hauterkrankungen, Karzinome, Lupus, Mycosis fungoides zeigen unter Röntgenbehandlung eine Einschmelzung des krankhaften Gewebes, welche der elektiven Wirkung der Strahlung auf keimende Zellen entspricht. Möglicherweise spielt bei der Resorption der Krankheitsprodukte auch die unter der Bestrahlung nachgewiesene Begünstigung mancher autolytischer Vorgänge eine Rolle.

Auch hier stehen Untersuchungen des Stoffumsatzes noch völlig aus.

Zusammenfassende Uebersichten.

L. Brieger und L. Mayer, Licht als Heilmittel. Moderne ärztl. Bibliothek. Berlin 1904.

Fritz Frankenhäuser, Das Licht als Kraft und seine Wirkung. Berlin 1902. August Hirschwald.

V. Bie, Die Anwendung des Lichtes in der Medizin. Wiesbaden 1905.

N. R. Finsen, La Photothérapie. Paris 1899. Gg. Carré et C. Naud.

F. Hammer, Ueber den Einfluß des Lichtes auf die Haut. Stuttgart 1891. Ferd. Enke.

W. Gebhardt, Die Heilkraft des Lichtes. Leipzig 1898. Theodor Rieben.

Joh. Kattenbraker, Das Licht als Heilverfahren, begründet durch physiologische Tatsachen und praktische Erfahrungen. Berlin 1899. W. R. Berndt.

Möller, Der Einfluß des Lichtes auf die Haut. Bibl. med. Stuttgart 1900.

Franz Schönenberger, Der Einfluß des Lichtes auf den tierischen Organismus. Dissert. Berlin 1898.

Paul Jensen, Die physiologischen Wirkungen des Lichtes. Verhandl. d. Ges. deutscher Naturf. und Aerzte. 240. 1904.

H. Rieder, Die bisherigen Erfolge der Lichttherapie. Ebendas. 254. 1904.

H. Schickhardt, Ueber die Einwirkung des Sonnenlichtes auf den menschlichen Organismus und Mikroorganismen und die hygienische Bedeutung. Friedreich's Blätter für gerichtl. Medizin. **44**. 351. 1893.

Joh. Raum, Der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse über den Einfluß des Lichtes für Bakterien und für die tierischen Organe. Zeitschr. f. Hyg. **6**. 312. 1889.

P. Maag, Ueber den Einfluß des Lichtes auf den Menschen und über den gegenwärtigen Stand der Freilichtbehandlung. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Aerzte. **33**. 609. 1903.

Freund, Grundriß der gesamten Radiotherapie. Berlin-Wien 1903. Urban und Schwarzenberg.

Literatur.

1. Godneff, Ueber die Permeabilität der tierischen Gewebe für die chemisch wirkenden Strahlen. Dissertation. Kasan 1882. Russisch, zitiert bei Boubnoff.
2. E. Onimus, Pénétration de la lumière dans les tissus vivants. C. rend. soc. biol. Série 10. **2**. 678. 1895.
3. D. Sarason, Ueber die Finsen'sche Lupusbehandlung. Deutsche Medizinal-Ztg. 589. **1899**.
4. N. R. Finsen, Ueber die Anwendung von konzentr. chem. Lichtstrahlen in der Medizin. Mitteilungen a. Fins. Med. Lysinst. H. **3**. 1. 1903.
5. Darbois, Traitement du lupus vulgaire suivant les indications. Thèse de Paris. **1901**.

6. G. Busck, Untersuchungen über die Durchstrahlungsmöglichkeit des Körpers. Mitteilungen aus Finsen's Medicinske Lysinstitut. H. 4. 29. 1903.
7. G. P. Droßbach, Zur modernen Lichttherapie. D. med. W. 27. 827. 1901.
8. L. Freund, Beitrag zur Physiologie der Epidermis mit Bezug auf deren Durchlässigkeit für Licht. Arch. f. Derm. u. Syph. 58. 3. 1901.
9. H. Jansen, Untersuchungen über die Fähigkeit der bakteriziden Lichtstrahlen, durch die Haut zu dringen. Mitteilung. aus Fins. Med. Lysinstitut. H. 4. 37. 1903.
10. G. Busck, Ueber die relative Penetrationsfähigkeit der verschiedenen Spektralstrahlen gegenüber tierischem Gewebe. Mitteilungen aus Fins. Med. Lysinstitut. H. 4. 108. 1903. Vergl. auch W. D. Lenkei (13).
11. S. Bang, Weitere Versuche mit Eisenelektroden. D. med. W. 28. 35. 1902.
12. S. Boubnoff, Ueber das Permeabilitätsverhältnis der Kleiderstoffe zum chemisch wirkenden Sonnenstrahl. Arch. f. Hyg. 10. 335. 1890.
13. W. D. Lenkei, Die Durchdringungsfähigkeit der Sonnenstrahlen durch Kleiderstoffe und tierische Gewebe. Budapest Orvosi Hetilap. 42 u. 43. 1904, ref. Zt. diät. Ther. 8. 634. 1905.
14. A. Downes u. J. P. Blunt, Researches on the effect of ligth upon bacteria and other organisms. Proceedings of the Royal Soc. of London. 26. 488. 1877. — Downes, On the action of sunligth an Mikroorganisms etc. with a demonstration of the Influence of diffuse Ligth. Proceedings of the R. S. of London. 40. 14. 1886.
15. E. Duclaux, Influence de la lumière du soleil sur la vitalité des germes des mikrobes. Comptes rend. 100. 119. 1885. — Sur la durée de la vie chez les germes des mikrobes. Annales de chim. et de phys. 5. 57. 1885. VI. Sér. — Influence de la lumière du soleil sur la vitalité de micrococcus Comptes rend. 101. 395. 1885. — S. Arloing, Influence du soleil sur la végétabilité de spores du Bacillus authracis. Comptes rend. 101. 511. 1885. — Influence du soleil sur la végétation, la végétabilité et la virulence des cultures du Bacillus anthracis. Comptes rend. 101. 535. 1885. — Influence de la lumière blanche et de ses rayons constituants sur le développement et les propriétés du Bacillus anthracis. Arch. de phys. norm et path. 7. 209. 1886. — Les spores du Bacillus anthracis sont réellement tuées par la lumière solaire. Comptes rend. 104. 701. 1887. — Roux, De l'action de la lumière et de l'air. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1. 445. 1887. — A. Dieudonné, Beiträge zur Beurteilung der Einwirkung des Lichtes auf Bakterien. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. 9. 405. 1894. — W. Kruse, Ueber die hygien. Bedeutung des Lichtes. Zeitschr. f. Hyg. 19. 313. 1895. — S. Bang, Ueber die Verteilung bakterientötender Strahlen im Spektrum des Kohlenbogenlichtes. Mitteilungen aus Finsen's Med. Lysinst. H. 9. 164. 1905. — Vald. Bie, Ist die bakterizide Wirkung des Lichtes auf eine direkte Einwirkung auf die Bakterien oder auf eine indirekte Einwirkung durch Entwicklung eines bakteriziden Stoffes im Nährsubstrate zurückzuführen? Mitteilung. aus Finsen's Med. Lysinst. H. 9. 75. 1905. — Vald. Bie, Ist die bakterizide Fähigkeit des Lichtes ein Oxydationsprozeß? Mitteilungen aus Finsen's Med. Lysinst. H. 9. 5. 1905. — A. Richardson, Ueber die in der Verhütung von Fäulnis und in der Bildung von Wasserstoffsuperoxyd bestehende Wirkung des Lichtes auf organische Substanzen enthaltende Flüssigkeiten. Journ. of the Chem. soc. 1. 1109. 1893. Ref. Ber. d. D. chem. Ges. 26. 823. 1893.
16. Boeder, Zur Frage von der Heilkraft des Lichtes. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte. 17. 165. 1900. — H. Jansen, Untersuchungen über die

Fähigkeit der bakteriziden Lichtstrahlen, durch die Haut zu dringen. Mitteilung. aus Fins. Med. Lysinst. H. 4. 97. 1903. — Fr. Nagelschmidt, Zur Theorie der Lupusheilung durch Licht. Arch. f. Derm. u. Syph. 63. 335. 1902. — G. Busck, Lichtbiologie. Mitteilungen aus Fins. Med. Lysinst. H. 8. 96. 1904. — Pfeffer, Pflanzenphysiologie. 2. 448. 1881. — Schmarda, Der Einfluß des Lichtes auf Infusionstierchen. Oesterr. Jahrb. 1845. — E. Serrano Fatigati, Influence des diverses couleurs sur le développement de la respiration des infusoires. Comptes rend. 89. 959. 1879. — Pringsheim, Ueber Lichtwirkung und Chlorophyllfunktion in der Pflanze. Monatsber. d. Kgl. Preuß. Akad. d. Wiss. 1879. 532. 1880 Berlin.

17. C. O. Jensen u. H. Jansen, Untersuchungen über die Widerstandsfähigkeit der Geschwulstzellen gegenüber intens. Licht. Mitteilungen aus Finsen's Med. Lysinst. H. 7. 151. 1904.

18. Jacq. Loeb, Der Heliotropismus der Tiere und seine Uebereinstimmung mit dem Heliotropismus der Pflanzen. Würzburg 1890. — Ueber künstliche Umwandlung positiv heliotropischer Tiere in negativ heliotropische und umgekehrt. Pflüger's Arch. 54. 81. 1893. — Ueber den Einfluß des Lichtes auf die Organbildung bei den Tieren. Pflüger's Arch. 63. 273. 1896. — Zur Theorie der physiolog. Licht- und Schwerkraftwirkungen. Pflüger's Arch. 66. 439. 1897.

19. W. F. Edwards, De l'influence des agents physiques sur la vie. Paris 1824. p. 396.

20. J. Higginbothom, Influence des agents physiques sur le développement du têtard de la grénouille. Journal de la phys. de l'homme et des animaux de Brown-Séquard. 6. 204. 1863. — On the influence of physikal agents on the development of the tadpole of the triton and the frog. Philos. transactions. 431. 1850. — Mc. Donnel, Exposé de quelques expériences concernant l'influence des agents physiques sur le développement du têtard de la grénouille commune. Journal de la phys. de l'homme et des animaux de Brown-Séquard. 2. 625. 1859.

21. Dutrochet, Recherches sur les enveloppes du foetus. Mémoirs. Bruxelles 1834. 412.

22. Schnetzler, De l'influence de la lumière sur le développement des larves des grénouilles. Archives des sciences phys. et nat. 51. 247. 1874.

23. E. Young, De l'influence des différentes couleurs du spectre sur le développement des animaux. Compt. rend. 87. 998. 1878.

24. J. Beclard, Note rélative à l'influence de la lumière sur les animaux. Comptes rend. 46. 441. 1858. — Davison, On the influences of some conditions on the metamorph. of the blow fly. Journ. of anat. and phys. 19. 150. 1885. — H. Driesch, Entwicklungsmechan. Studien. Zeitschr. f. wiss. Zool. 53. 160. 1892. — Ch. Féré, Note sur l'influence de la lumière blanche et de la lumière colorée sur l'incubation des oeufs de Poule. Comptes rend. 45. 744. 1893.

25. Hammond, Some points relatives to the sanitary influence of Ligth. The Sanitarean. 1. 1873/74.

26. E. Gorbatzéwitsch, De l'influence de différents rayons colorés sur le développement et la croissance des mammifères. Thèse de St. Pétersb. 1883.

27. Pleasanton zit. bei A. Pöly, Influence de la lumière sur la croissance de la vigne des cochons et des taureaux. Compt. rend. 73. 1236. 1871.

28. Bidder u. Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Leipzig 1852. 317. — v. Adducco, Adzione della luce sulla durata della vita. Communic. all. acad. med. di Torino. Ann. di chim. e di farmakol. 10. 38. 1889. Ser. 4. Arch. ital. de biol. 12. 208.

29. W. Engelmann, Ueber Reizung kontraktilen Protoplasmas durch plötzliche Beleuchtung. Pflüger's Arch. **19**. 1. 1879. — Ueber Sauerstoffausscheidung von Pflanzenzellen im Mikrospektrum. Pflüger's Arch. **27**. 485. 1882. — Ueber Licht- und Farbenperception niederster Organismen. Pflüger's Arch. **29**. 387. 1882. — Bacterium photometricum. Pflüger's Arch. **30**. 95. 1883. — Ueber tierisches Chlorophyll. Pflüger's Arch. **32**. 80. 1883. — Die Erscheinungen der Sauerstoffausscheidung chlorophyllhaltiger Zellen im Licht bei Anwendung der Bakterienmethode. Pflüger's Arch. **57**. 375. 1894.

30. Straßburger, Wirkungen des Lichtes und der Wärme auf Schwärmsporen. Jena 1878. — M. Verworn, Psychophysiologische Protistenstudien. Jena 1889. Allgemeine Physiologie. Jena 1895. — Georges Dreyer, Untersuchungen über die Einwirkungen des Lichtes auf Infusorien. Mitteilung. aus Finsen's Medicinske Lysinstitut. H. 7. 98. 1904.

31. Paul Bert, Influence de la lumière sur les êtres vivants. Rev. scient. **1878**. Nr. 42.

32. Graber, Fundamentalversuche über die Helligkeit- und Farbenempfindlichkeit augenloser und geblendeter Tiere. Wiener Sitzungsberichte der math. naturw. Klasse der k. K. Akad. d. Wissensch. **87**. Abt. 1. 201. 1883.

33. R. Dubois, Sur la perceptions des radiations lumineuses par la peau chez les Protées aveugles des grottes de la Craniole. Comptes rend. **110**. 358. 1890. — Sur le mécanisme des fonctions photodermatiques et photogéniques dans le Siphon du Pholas dactylus. Compt. rend. **109**. 233. 1889.

34. N. R. Finsen, La lumière comme Agent d'excitabilité in „La photothérapie". 57. Paris 1899. Carré et Naud.

35. H. Quincke, Ueber den Einfluß des Lichtes auf den Tierkörper. Pflüger's Arch. **57**. 123. 1894.

36. W. M. Fletcher, The survival respiration of muscle. The Journ. of physiol. **23**. 10. 1898. — M. Tissot, Etude des phénomènes de survie dans les muscles après la mort. Thèse de Paris. **1895**.

37. Jak. Moleschott u. S. Fubini, Einfluß gemischten und farbigen Lichtes auf die Kohlensäureausscheidung der Gewebe. Moleschott's Unters. zur Naturlehre des Menschen und der Tiere. **12**. 325. 1881. — Jak. Moleschott, Ueber den Einfluß des Lichtes auf die Menge der vom Tierkörper ausgeschiedenen Kohlensäure. Wien. med. W. **5**. 681. 1855. — Moleschott u. Fubini, Einfluß gemischten und farbigen Lichtes auf die Ausscheidung der Kohlensäure bei Tieren. Unters. zur Naturlehre des Menschen u. der Tiere. **12**. 266. 1881. — S. Fubini. Ueber den Einfluß des Lichtes auf die Kohlensäureausscheidung bei den Batrachiern nach Wegnahme der Lungen. Unters. zur Naturlehre des Menschen und der Tiere. **12**. 100. 1881. — Antonio Selmi e Giovanni Piacentini, Rendiconti del Reale Istituto Lombardo di scienze e lettere. Serie 2. **3**. 53. 1870. — S. Fubini u. Spalitta. Einfluß des monochromen Lichtes auf die Ausatmung von Kohlensäure. Mol. Unters. zur Naturl. **13**. 503. 1888. — Robert Pott, Vergleichende Untersuchung über die Mengenverhältnisse der durch Respiration und Perspiration ausgeschiedenen Kohlensäure bei verschiedenen Tierspezies in gleichen Zeiträumen. Habilitationsschr. Jena 1875.

38. Jos. Chasanowitz, Ueber den Einfluß des Lichtes auf die Kohlensäureausscheidung im tierischen Organismus. Inaug.-Dissert. Königsberg 1872.

39. E. Pflüger, Ueber den Einfluß des Auges für den tier. Stoffwechsel. Pflüger's Arch. **11**. 263. 1875. — O. v. Platen, Ueber den Einfluß des Auges auf den tierischen Stoffwechsel. Pflüger's Arch. **11**. 272. 1875.

40. S. Fubini u. A. Benedicenti, Ueber den Einfluß des Lichtes auf den Chemismus der Atmung. Beobachtungen an Tieren im Winterschlaf. Molesch. Unters. zur Naturl. **14**. 623. 1892.

41. A. Jacquet, Der respir. Gaswechsel. Ergebn. d. Phys. von Ascher u. Spiro. **2**. Abt. 1. 457. 1903.

42. J. Speck, Ueber den Einfluß des Lichtes auf den Stoffwechsel. Experim. Arch. **12**. 1. 1879.

43. Jacques Löb, Der Einfluß des Lichtes auf die Oxydationsvorgänge im tierischen Organismus. Pflüger's Arch. **42**. 393. 1888.

44. C. A. Ewald, Influence of ligth on the gas exchange in animal tissues. Journ. of Phys. **13**. 847. 1892.

45. S. Fubini u. S. Ronchi, Ueber die Perspiration der Kohlensäure beim Menschen. Moleschott's Unters. zur Naturlehre. **12**. 11. 1881. — L. Reiß, Recherches physiol. sur la perspiration insensible de la peau. Annal. de derm. et de syph. 4. Sér. **9**. 496. 1898.

46. M. Rubner u. E. Cramer, Ueber den Einfluß der Sonnenstrahlung auf Stoffzersetzung, Wärmebildung und Wasserdampfabgabe bei Tieren. Arch. f. Hyg. **20**. 345. 1899.

47. Heinr. Wolpert, Ueber den Einfluß der Besonnung auf den Gaswechsel des Menschen. Arch. f. Hyg. **44**. 322. 1902.

48. H. Wolpert, Ueber den Einfluß des Windes auf die Atmungsgröße des Menschen. Arch. f. Hyg. **43**. 21. 1902.

49. H. Salomon, Ueber die Wirkung der Heißluftbäder und elektr. Lichtbäder. Zt. diät. Ther. **5**. 205. 1902.

50. W. Krebs, Schwitzen in elektrischen Licht- und Heißluftkästen. D. med. W. **27**. 687. 1901.

51. E. Grawitz, Klin. experim. Blutuntersuchungen. Zt. klin. M. **21**. 459. 1892. — W. Knöpfelmacher, Ueber vasomotorische Beeinflussungen der Zusammensetzung und physikalischen Beschaffenheit des menschlichen Blutes. Wien. kl. W. **6**. 810. 1893. — W. Winternitz, Neue Untersuchungen über Blutveränderungen nach thermischen Einflüssen. Blätter f. klin. Hydroth. **1894**. Nr. 4. **1897**. Nr. 11. — Ctb. f. klin. Med. **1893**. 1017. — A. Löwy, Ueber Veränderungen des Blutes durch thermische Einflüsse. B. klin. W. **33**. 909. 1896. — Ziegelroth, Das spezifische Gewicht des Blutes nach starken Schweißen. Virch. Arch. **146**. 462. 1896. — Friedländer, Ueber Veränderungen der Zusammensetzung des Blutes durch thermische Einflüsse. Verhandl. d. 15. Kongr. f. inn. Med. **1897**. 383.

52. W. Krebs u. M. Mayer, Blutbefund bei Schwitzprozeduren. Zt. diät. Ther. **6**. 371. 1903.

53. Bartels, Pathologische Untersuchungen. Greifswald. med. Beiträge. **3**. 1864. — B. Naunyn, Beiträge zur Fieberlehre. Du Bois Arch. **159**. 1870. — G. Schleich, Ueber das Verhalten der Harnstoffproduktion bei künstlicher Steigerung der Körpertemperatur. Experim. Arch. **4**. 82. 1875. — Topp, Ueber den Einfluß heißer Bäder auf den menschlichen Organismus. Inaug.-Diss. Halle a. S. 1893. — E. Formanek, Ueber den Einfluß heißer Bäder auf die Stickstoff- und Harnsäureausscheidung beim Menschen. Sitzungsber. d. Kaiserl. Akademie der Wissensch. in Wien. **101**. Abt. III. 278. 1892.

54. K. A. Hasselbalch, Die Wirkungen des chemischen Lichtbades auf Respiration und Blutdruck. Tigerstedt's Skandin. Arch. **17**. 431. Ref. M. med. W. **53**. 882. 1906.

55. J. Reynolds Green, On the action of ligth an diastase, and its biological significance. Philosophical transactions of the Royal Society of London. 188. 167. 1897.
56. O. Emmerling, Die Einwirkung des Sonnenlichtes auf die Enzyme. Ber. der D. chem. Ges. 34. 3811. 1901. — Weiß zit. bei Schmidt Nielsen 57.
57. Sigval Schmidt-Nielsen, Die Wirkungen des konzentrierten elektrischen Bogenlichtes auf Chymosin, Chymosinogen und Antichymosin. Mitteilung. aus Finsen's Med. Lysinst. 9. 233. 1905. Gust. Fischer, Jena.
58. v. Schläpfer, Die Photoaktivität des Blutes. B. klin. W. 42. 1185. 1905. — Ueber die Photoaktivität des Kaninchenblutes. Pflüger's Arch. 108. 537. 1905.
59. Fülles zit. bei Schoenenberger, Nie in extenso veröffentlicht. Persönliche Mitteilung durch Freundlichkeit von Geh.-R. Zuntz.
60. A. Marti, Wie wirken die chemischen Hautreize und Belichtung auf die Bildung der roten Blutkörperchen? Verhandl. d. 15. Kongr. f. inn. Med. 598. Wiesbaden 1897.
61. L. Graffenberger, Versuche über die Veränderungen, welche der Abschluß des Lichtes in der chemischen Zusammensetzung des tierischen Organismus und dessen N-Umsatz hervorruft. Pflüger's Arch. 53. 238. 1893.
62. Fr. Schoenenberger, Der Einfluß des Lichtes auf den tierischen Organismus. Inaug.-Diss. Berlin 1898.
63. P. Borissow, Ueber den Einfluß des Lichtes und der Dunkelheit auf die Zusammensetzung des Blutes. Jeshenedelnik. 1900. Nr. 12. — Zur Lehre von der Wirkung des Lichtes und der Dunkelheit auf den tierischen Organismus. Wratsch. 1900. Nr. 16. Referate Zt. f. physik. diät. Ther. 5. 337. 1901.
64. Gyllenkreutz, Holmgreen's Blutuntersuchung während der Polarnacht. Upsala läkareförenings förhandlingar. 19. 190. 1884. Ref. V. Bie, Die Anwendung des Lichtes in der Medizin. Wiesbaden 1905. S. 19 u. 40. S. auch Nr. 70.
65. Paul Jensen, Die physiologischen Wirkungen des Lichtes. Referat Verhandl. d. Gesellsch. deutsch. Naturf. u. Aerzte. 1904. 240.
66. Maklakoff, L'influence de la lumière voltaique sur les teguments du corps humain (l'insolation électrique). Archives d'opthalmologie. 9. 97. 1889.
67. Th. Veiel, Ueber einen Fall von Eczema solare. Arch. f. Derm. u. Syph. 19. 1113. 1887.
68. Fr. Hammer, Ueber den Einfluß des Lichtes auf die Haut. Stuttgart 1891. Ferdin. Enke.
69. Widmarck zit. nach Bie, Die Anwendung des Lichtes in der Medizin. Wiesbaden 1905. S. 10. J. F. Bergmann.
70. N. R. Finsen, Neue Untersuchungen über die Einwirkung des Lichtes auf die Haut. Mitteilung. aus Finsen's Med. Lysinst. H. 1. 8. 1900.
71. G. Dreyer u. H. Jansen, Ueber den Einfluß des Lichtes auf tierisches Gewebe. Mitteilung. aus Finsen's Med. Lysinst. H. 9. 180. 1905.
72. N. R. Finsen, Les rayons chimiques et la variole. La photothérapie. p. 7. Paris 1899. Carré et Naud. — Die Behandlung der Pocken mit Ausschließung der chem. Strahlen des Tageslichtes. Mitteilung. aus Finsen's Med. Lysinst. H. 3. 113. 1903.
73. H. v. Tappeiner, Ueber die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien nach Versuchen von O. Raab. M. med. W. 47. 5. 1900. — Ueber die Wirkung fluoreszierender Stoffe. M. med. W. 48. 1810. 1901.
74. O. Raab, Ueber die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Infusorien. Zt. Biol. Neue Folge. 21. 524. 1900. — Davidsohn, Ueber die Einwirkung verschie-

dener Akridinderivate auf Infusorien. Diss. München 1899. — R. Jakobsohn, Ueber die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Flimmerepithel. Zt. Biol. Neue Folge. **23**. 444. 1901. — Ullmann, Ueber die Einwirkung elektrischen Bogenlichts auf Mikroorganismen in Gegenwart von fluoreszierenden Stoffen. Dissert. München 1901.

75. Georges Dreyer, Sensibilisierung von Mikroorganismen und tierischen Geweben. Mitteilung. aus Fins. Med. Lysinst. H. 7. 132. 1904.

76. S. Saccharoff u. H. Sachs, Ueber die hämolytische Wirkung der photodynamischen Stoffe. M. med. W. **52**. 297. 1905.

77. H. v. Tappeiner, Ueber die Wirkung fluoreszierender Körper auf Fermente und Toxine. Berichte d. D. chem. Ges. **36**. Bd. 3. 3035. 1903.

78. H. v. Tappeiner u. A. Jodlbauer, Ueber die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf Diphtherietoxin und Tetanustoxin. M. med. W. **51**. 737. 1904.

79. L. Lichtwitz, Ueber die Wirkung fluoreszierender Stoffe auf normale und hämolytische Sera. M. med. W. **51**. 1589. 1904.

80. H. v. Tappeiner, Ueber die Beziehung der photochemischen Wirkung der Stoffe der Fluoreszenzreihe zu ihrer Fluoreszenzhelligkeit und ihrer Lichtempfindlichkeit. D. Arch. Med. **86**. 479. 1906. — H. v. Tappeiner und A. Jodlbauer, Ueber die Wirkung der photodynamischen (fluoreszierenden) Stoffe auf Protozoen und Enzyme. D. Arch. klin. Med. **80**. 427. 1904.

81. A. Neißer u. Halberstädter, Mitteilungen über Lichtbehandlung nach Dreyer. D. med. W. **30**. 265. 1904. — Jesionek, Lichttherapie nach Professor v. Tappeiner. M. med. W. **51**. 825. 1904 u. **51**. 965. 1904.

82. Ledoux-Lebard, Action de la lumière sur la toxicité de l'eosin. Annales de l'inst. Pasteur. **16**. 387. 1902.

83. W. Straub, Ueber chemische Vorgänge bei der Einwirkung von Licht auf fluoreszierende Substanzen (Eosin und Chinin) und die Bedeutung dieser Vorgänge für die Lichtwirkung. M. med. W. **51**. 1903/04. — Ueber den Chemismus der Wirkung belichteter Eosinlösungen auf oxydable Substanzen. Experim. Arch. **51**. 1904. — A. Jodlbauer u. H. v. Tappeiner, Ueber die Beteiligung des Sauerstoffes bei der photodynamischen Wirkung fluoreszierender Stoffe. M. med. W. **51**. 1139. 1904. — H. v. Tappeiner u. A. Jodlbauer, Die Beteiligung des Sauerstoffes bei der Wirkung fluoreszierender Stoffe. D. Arch. klin. Med. **82**. 520. 1905. — Ueber die Wirkung des Lichtes auf Fermente (Invertin) bei Sauerstoffanwesenheit. M. med. W. **53**. 653. 1906. — Edlefsen, Experimenteller Beitrag zum Studium der oxydierenden Wirkung fluoreszierender Stoffe. M. med. W. **51**. 1585. 1904.

84. Wedding, Verhandl. d. Berl. Ges. f. Anthrop. **57**. 1887. Zeitschr. f. Ethnologie. **19**. 67. 1887. — R. Virchow, Zeitschr. f. Ethnologie. **19**. 67. 1887.

85. H. v. Tappeiner u. Jesionek, Therap. Versuche mit fluoreszierenden Stoffen. M. med. W. **50**. 2042. 1903.

86. L. Freund, Grundriß der gesamten Radiotherapie. Berlin-Wien 1903. Urban u. Schwarzenberg.

87. E. Aschkinaß und W. Caspari, Ueber den Einfluß dissoziierender Strahlen auf organisierte Substanzen, insbesondere über die bakterienschädigende Wirkung der Becquerelstrahlen. Pflüger's Arch. **86**. 603. 1901. — K. Pfeiffer und E. Friedberger, Ueber die bakterientötende Wirkung der Radiumstrahlen. B. klin. W. **40**. 640. 1903.

88. Lapriore, Azione dei raggi X. sul protoplasma della cellula vegetale vivente. Nuovi Rassegna Catania. **1897**.

89. H. Joseph u. S. Prowazek, Versuche über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf einige Organismen, besonders deren Plasmatätigkeit. Zeitschr. f. allgem. Phys. **1**. 142. 1902.

90. F. Schaudinn, Ueber den Einfluß der Röntgenstrahlen auf Protozoen. Pflüger's Arch. **77**. 29. 1899.

91. A. Jodlbauer, Ueber die Wirkung photodynamischer (fluoreszierender) Substanzen auf Paramäzien und Enzyme bei Röntgen- und Radiumbestrahlung. D. Arch. klin. Med. **80**. 488. 1904.

92. Maldiney et Thouvenin, De l'influence des rayons X. sur la germination. Revue générale de Botanique. **10**. 81. 1898.

93. Wolfenden und Forbes Roß, The effects produced in cultures of mikroorganisms etc. Archives on the Röntgen Rays. **5**. Ref. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **4**. 103.

94. Perthes, Versuche über den Einfluß der Röntgenstrahlen und Radiumstrahlen auf die Zellteilung. D. med. W. **30**. 632. 1904. — Bordier, Influence des rayons X. sur l'évolution des vers à soie. I. Congrès pour l'étude de la radiologie et de l'ionisation. Ref. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **9**. 362. 1906.

95. Becquerel, Sur quelques effets chimiques produits par le rayonnement du radium. Comptes rend. **133**. 709. 1901. S. auch Dixon, Radium and plants Nature. **69**. 5. 1903. — J. Dauphin, Influence des rayons du radium sur le développement et la croissance des champignons infér. Comptes rend. **134**. 154. 1904.

96. G. Bohn, Influence des rayons du radium sur les animaux en voie de croissance. Comptes rend. de l'ac. de sc. **136**. 1012. 1903. — Influence des rayons du radium sur les oeufs vierges et fécondés et sur les premiers stades du développement. Ibidem. **136**. 1085. 1903.

97. P. K. Gilmann and F. H. Baetjer, Some effects of the Röntgen Rays on the development of embryos. Americ. Journ. of physiol. **10**. 1904. — C. R. Bardeen and H. Baetjer, The inhibitive action of the Röntgenrays on Regeneration in Planarians. Journal of Exper. Zool. **1**. 1904. — A. Schaper, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Radiums auf embryonale und regenerative Entwicklungsvorgänge. D. med. W. **30**. 1314. 1904.

98. Gottwald Schwarz, Zellteilung und Röntgenstrahlen. Wien. kl. W. **16**. 714. 1903.

99. Kienböck, Wien. med. Pr. **1901**. Zit. bei Heinecke. — E. S. London, Zur Lehre von den Becquerelstrahlen und ihren physiologisch-pathologischen Bedeutungen. B. klin. W. **40**. 523. 1903. — J. Boden, Ueber Radium. M. med. W. **51**. 459. 1904. — Boden II, Ueber Radium. Ebendas. **51**. 857. 1904. — H. Heineke, Zur Kenntnis der Wirkung der Radiumstrahlen auf tierische Gewebe. M. med. W. **51**. 1382. 1904.

100. Paul Krause, Zur Röntgenbehandlung der Leukämie und Pseudoleukämie. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **8**. 383. 1904/05. — Zur Röntgenbehandlung von Bluterkrankungen. Ebendas. **8**. 209. 1904/05.

101. G. Bärmann und P. Linser, Ueber die lokale und allgemeine Wirkung der Röntgenstrahlen. M. med. W. **51**. 996. 1904.

102. S. Schmidt-Nielsen, Die Wirkung der Radiumstrahlen auf das Chymosin. Mitteilung. aus Finsen's Lysinst. H. **9**. 233. 1905. Hofm. Beitr. **5**. 398. 1904.

103. P. Bergell und A. Braunstein, Ueber den Einfluß der Radiumsalze auf den fermentativen Eiweißabbau. Med. Klinik. **1905**. Nr. 13.

104. V. Henri et A. Mayer, Action des radiations du radium sur les ferments solubles. Soc. de biol. **56**. 230. 1904. Ref. Bioch. Ctb. **2**. 489. 1904.

105. Rudolf Winternitz, Ueber die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf tierische Gewebe. Arch. f. Derm. u. Syph. **78**. 223. 1906.

106. C. Neuberg, Ueber die Wirkungsweise des Radiums bei Karzinom. Zeitschr. f. Krebsforschung. **2**. 171. 1904.

107. Jul. Wohlgemuth, Zur Kenntnis von der physiologischen Wirkung des Radiums. B. klin. W. **41**. 704. 1904.

108. R. Lepine et Boulud, Action des rayons X. sur la nutrition. Lyon méd. Dec. **1903**. — Action des rayons X. sur les tissaux animaux. Comptes rend. **138**. 154. 1904.

109. G. Schwarz, Ueber die Wirkung der Radiumstrahlen. Pflüger's Arch. **100**. 532. 1903.

110. R. Werner, Zur chemischen Imitation der biologischen Strahlenwirkung. Münch. med. W. **52**. 691. 1905. — Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Radiumstrahlen auf tierische Gewebe und die Rolle des Lezithins bei derselben. Ctb. f. Chir. **31**. 1233. **1904**. — Zur Kenntnis und Verwertung der Rolle des Lezithins bei der biologischen Wirkung der Radium- und Röntgenstrahlen. D. med. W. **31**. 61. **1905**. — Zur lokalen Sensibilisierung und Immunisierung der Gewebe gegen die Wirkung der Radiumstrahlen. Ebendas. **31**. 1072. 1905. — J. Schlachta, Zur chem. Imitation der biologischen Strahlenwirkung. M. med. W. **52**. 911. 1905. — Zur Theorie der biologischen Strahlenwirkung. M. med. W. **52**. 1236. 1905. — A. Exner, Ueber die Art der Rückbildung von Karzinommetastasen unter der Einwirkung der Radiumstrahlen. Wien. kl. W. **17**. 181. 1904.

111. A. Thies, Wirkungen der Radiumstrahlen auf verschiedene Gewebe und Organe. Mitteilung. a. d. Grenzgeb. der Med. u. Chir. **14**. 694. 1905.

112. H. Heineke, Ueber Einwirkung der Röntgenstrahlen auf Tiere. M. med. W. **50**. 2090. 1903. — Ueber die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe. M. med. W. **51**. 785. 1904. — Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe. Mitteilung. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **14**. 21. 1905.

113. P. Linser u. E. Helber, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut und Bemerkungen über die Einwirkung von Radium und ultraviol. Lichte. D. Arch. klin. Med. **83**. 479. 1905.

114. Joachim u. Kurpjuweit, Ueber die Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen. D. med. W. **30**. 1796. 1904. — R. Milchner u. M. Mosse, Zur Frage der Behandlung der Blutkrankheiten mit Röntgenstrahlen. B. klin. W. **41**. 1267. 1904.

115. K. Quadrone, Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Röntgenstrahlen. Ctb. i. Med. **26**. 522. 1905.

116. K. H. Schirmer, Die bisherigen Ergebnisse der Röntgenbehandlung bei Leukämie und Pseudoleukämie. Ctb. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **8**. 31. 1905.

117. M. Franke, Ueber den Einfluß der Röntgenstrahlen auf den Verlauf der Leukämie mit besonderer Berücksichtigung des Blutbefundes. Wien. kl. W. **1905**. Nr. 33.

118. A. Hoffmann, Ueber therapeutische Beeinflussung der Leukämie durch Röntgenstrahlen. Rhein.-Westfäl. Ges. f. inn. Med. u. Nervenheilk. 6./11. **1904**. Ref. M. med. W. **51**. 225. 1904. — Die Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen. Fortschr. a. d. Gebiete d. Röntgenstr. **8**. 376. 1904/05.

119. Wassmuth, Wissenschaftl. Aerzteges. Innsbr. 11./2. **1905**. Ref. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **9**. 72. 1905.

120. Aubertin et Beaujard, Les rayons X. et les variations leucocytaires des leucémies. Archs. gén. **1905**. Nr. 10. — Guerra, Ueber die Wirkung der Röntgenstrahlen. Gaz. degli hosp. **1904**. Nr. 94. Ref. M. med. W. **51**. 2246. 1904. — Bozzolo, Ueber die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die leukozytenproduzierenden Organe. Mitteilung. a. d. Turiner Kgl. Med. Akad. **1904**. Ref. Blätter f. klin. Hydroth. **1904**. 260.

121. M. Cramer, Ueber die Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **9**. 115. 1905.

122. E. Mayer und O. Eisenreich, Die Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen. M. med. W. **52**. 153. 1905. — A. Fränkel, Umfrage über die Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen. Med. Klinik. **1**. 136. 1905. — — Fr. Müller, Umfrage über die Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen. Ebendas. **1**. 188. 1905.

123. E. Grawitz, Günstige Beeinflussung eines desolaten Leukämiefalles durch Röntgenstrahlen. Berl. Med. Ges. 23./1. **1904**. Ref. M. med. W. **51**. 2162. 1904.

124. H. Curschmann und O. Gaupp, Ueber den Nachweis des Röntgenleukotoxins im Blute bei lymphat. Leukämie. M. med. W. **52**. 2409. 1905.

125. C. Klieneberger und H. Zöppritz, Beiträge zur Frage der Bildung spezifischer Leukotoxine im Blutserum als Folge der Röntgenbestrahlung der Leukämie, der Pseudoleukämie und des Lymphosarkoms. M. med. W. **53**. 850. 1906.

126. B. Bloch, Beiträge zur Kenntnis des Purinstoffwechsels beim Menschen. D. Arch. klin. Med. **83**. 499. 1905.

127. J. Loßen und P. Morawitz, Chemische und histologische Untersuchungen an bestrahlten Leukämikern. D. Arch. Med. **83**. 288. 1905.

128. D. Heile, Ueber intravitale Beeinflussung autolytischer Vorgänge im Körper. Zt. klin. Med. **55**. 508. 1904.

129. Königer, 22. Kongr. i. Med. **1905**. 185. Diskussion. — M. Cramer, Ueber die Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **9**. 115. 1905.

130. Arnsperger, 22. Kongr. i. Med. **1905**. 171.

131. H. Stursberg, Zur Kenntnis der Röntgenstrahlenwirkung bei Leukämie und Pseudoleukämie. Med. Klin. **2**. 192. 1906.

132. F. Rosenberger, Ueber die Harnsäure- und Xanthinbasenausscheidung während der Behandlung der Leukämiker und eines Falles von Pseudoleukämie mit Röntgenstrahlen. M. med. W. **53**. 209. 1906.

133. K. Schleip und W. Hildebrand, Beitrag zur Behandlung der myeloiden Leukämie mit Röntgenstrahlen. M. med. W. **52**. 396. 1905.

134. St. Bondzynski u. R. Gottlieb, Ueber Xanthinkörper im Harn des Leukämikers. Experim. Arch. **36**. 127. 1895.

135. Burghardt, 22. Kongr. i. Med. **1905**. 173.

136. Albers-Schönberg, Ueber eine bisher unbekannte Wirkung der Röntgenstrahlen auf den Organismus der Tiere. M. med. W. **50**. 1859. 1903. — Frieben, Hodenveränderungen bei Tieren nach Röntgenbestrahlungen. Münch. med. W. **50**. 2295. 1903. — Seldin, Ueber die Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen auf innere Organe und den Gesamtorganismus der Tiere. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenther. **7**. 322. 1903/04. — W. Scholtz, Ueber die Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen. D. med. W. **30**. 909. 1904. — L. Halberstädter, Ueber die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf Ovarien. Berl. klin. W. **42**. 64. 1905.

137. C. Pfeiffer, Die Röntgenbehandlung des Kropfes auf Grund klinischer Beobachtungen und histologischer Untersuchungen. Beiträge zur klin. Chir. **48**. 367. 1906. Dort auch die ganze Literatur der Frage.

138. L. Moszkowitsch u. R. Stegmann, Die Behandlung der Prostatahypertrophie mit Röntgenstrahlen. M. med. W. **52**. 1390. 1906.

139. Fittig, Röntgenbehandlung eines Falles von symmetrischer Erkrankung der Parotis (Mikulicz'sche Krankheit). Schles. Ges. für vaterl. Kultur. 8./7. **1904**. Allgem. med. Zentralztg. **1904**. Nr. 31.

140. R. Kienböck, Zur Pathologie der Hautveränderungen durch Röntgenbestrahlung. Wiener med. Presse. **1901**. — W. Scholtz, Ueber den Einfluß der Röntgenstrahlen auf die Haut in gesundem und krankem Zustande. Arch. f. Derm. u. Syph. **59**. 87. 1902. — H. Halkin, Ueber den Einfluß der Becquerelstrahlen auf die Haut. Arch. f. Derm. u. Syph. **65**. 201. 1903.

141. L. Freund, Die Verwendung der Spannungselektrizität zur Behandlung von Hautkrankheiten. Verhandl. d. 7. Kongr. d. Deutsch. derm. Ges. **1901**. 55.

142. R. Kienböck, Ueber die Einwirkung des Röntgenlichtes auf die Haut. Wien. kl. W. **13**. 1153. 1900.

Fünfzehntes Kapitel.

Arzneimittel und Gifte in ihrem Einfluss auf den Stoffwechsel.

Von

Otto Loewi.

Arzneimittel bezw. Gifte wirken dadurch, daß sie mit Bestandteilen des Organismus in chemische oder physikalische Wechselwirkung treten. Wir erkennen den Eintritt dieser Reaktion an einer quantitativen Aenderung der Leistungen des Organismus. Vielfach erfahren gleichzeitig auch die Gifte selbst Veränderungen; auf diese wird in der folgenden Abhandlung nicht eingegangen werden, da ihre Aufgabe nicht ist, den Einfluß des Stoffwechsels auf Gifte darzustellen.[1]) Vielmehr werden nur die durch die veränderte Leistung selbstverständlich bedingten Stoffwechseländerungen behandelt. Solche treten natürlich als Folge der Anwendung aller Gifte in wirksamen Dosen ein. Nur reichen in vielen Fällen unsere Methoden nicht aus, sie festzustellen. Da, wo erkennbare Aenderungen eintreten, ist es wesentlich festzustellen, ob sie direkt oder indirekt bedingt sind, will sagen, ob sie zustande kommen durch einen Einfluß des Giftes auf die Lebensvorgänge des mit dem Gift reagierenden Protoplasmas selbst oder dadurch, daß das Gift an einem Organ angreift, das wie das Nervensystem, das Blut oder die Schilddrüse, Leistung und Stoffwechsel an anderen Stellen des Organismus mitbestimmt. Darnach sollte man die Gifte einteilen in Protoplasmagifte (direkte Stoffwechselgifte) und in Organgifte (indirekte Stoffwechselgifte). Aber diese Einteilung ist ohne Schematismus nicht durchführbar; denn viele Gifte sind gleichzeitig Organ- und Protoplasmagifte z. B. die chlorierten Narcotica; je nach der Art ihrer Anwendung kann die eine oder die andere Art der Wirkung mehr in den Vordergrund treten. Dazu kommt, daß wir kaum bei einem einzigen Gift, nicht einmal bei Stoffwechselgiften *κατ' ἐξοχήν*, wie z. B. dem Phos-

---

1) Aus diesem Grunde wurden auch die durch die Verbrennung eingeführten Alkohols bedingten Stoffwechseländerungen an anderer Stelle des Handbuches besprochen.

phor, mit Bestimmtheit ausschliessen können, daß es nicht doch ein indirektes Stoffwechselgift sei. Wir müssen vielmehr seit der fundamentalen Entdeckung des Einflusses der Schilddrüse auf den Gesamtstoffwechsel durchaus mit einer solchen Möglichkeit rechnen. Andererseits lassen sich aus dem Nachweis, daß ein Gift auf isolierte, einzellige Lebewesen wirkt, keine Schlüsse darauf ziehen, daß das betreffende Gift nun auch im höheren Organismus als allgemeines Zellgift wirkt; ist doch hier entsprechend der Arbeitsteilung eine weitgehende Differenzierung der Zellen eingetreten. Aus all' diesen Gründen wurde auf eine Einteilung der Gifte nach obigen Gesichtspunkten verzichtet; andererseits wurde auch jede andere Einteilung unterlassen, da bei dem heutigen Wissensstand keine einzige ohne Schematismus durchführbar ist.

Was Auswahl und Anordnung des Stoffes im einzelnen anbetrifft, mußte diese entsprechend der Besonderheit der Materie von der sonst in diesem Handbuch üblichen wesentlich abweichen. Es konnten nur die eigentlichen Stoffwechselwirkungen im engeren Sinne berücksichtigt werden; die Pharmakologie der Organfunktionen z. B. der Sekretion wurde nur insoweit herangezogen, als dies für das Verständnis der Stoffwechselvorgänge angebracht schien. Daß der Ergebnisse des Tierexperimentes in diesem Abschnitt des Buches weniger als in anderen entraten werden konnte, versteht sich bei der Art der Materie von selbst. Pharmaka, die bereits an anderen Stellen dieses Handbuches behandelt wurden, wie Wasser, Salze, Alkohol und Jodotyrin, werden in diesem Abschnitt garnicht oder nur in bezug auf solche Wirkungen besprochen, die anderwärts entsprechend den Zwecken der betreffenden Abschnitte eine gesonderte Darstellung nicht erfahren haben.

Von modernen zusammenfassenden Darstellungen über Pharmakologie des Stoffwechsels liegt bisher nur die sorgfältige Abhandlung von S. Weber (Ergebnisse der Physiologie. III. 1. 233 ff. 1904) vor, deren zahlreiche Literaturhinweise bei der Abfassung dieses Abschnittes gute Dienste leisteten.

I. Wasser und neutrale Salze.

Die ausführliche Darstellung der Wirkungen von Wasser und Kochsalz findet sich an anderen Stellen des Handbuchs (bei Magnus-Levy und v. Noorden und Dapper).

Die geformten und ungeformten Elemente des Organismus bedürfen zu ihrer normalen Funktion einer bestimmten Wassermenge. Die bei der Verbrennung der Nahrung gebildete reicht, wie die Tatsache lehrt, daß bei Kombination von Hunger mit Durst der Tod rascher eintritt, nicht aus, zumal dauernd ein Teil davon den Organismus verläßt. Es muß also mit der Nahrung Wasser zugeführt werden. Wie groß das notwendige Minimum ist, läßt sich nicht allgemein bestimmen. Es richtet sich u. a. nach der Art der Nahrung (Gehalt an Salz, Extraktivstoffen

u. a. m.) und nach der Eigenart des Individuums, die zum Teil durch Gewöhnung bestimmt wird.

Ueber das notwendige Minimum hinaus kann, wie die tägliche Erfahrung und das Ergebnis exakter Versuche lehrt, die Wasserzufuhr ohne Schaden relativ stark gesteigert werden, sofern das den Bedarf anzeigende Durstgefühl die Größe der Zufuhr bestimmt.

Die Folgen, die sich einstellen bei weiterer Steigerung der Zufuhr und bei Wasserentziehung, sind bereits an anderer Stelle dieses Handbuchs ausführlich erörtert worden [cf. Magnus-Levy (1)].

A. Neutrale Salze ohne Ionenwirkung.

Mit besonderer Sorgfalt hat man in zahlreichen Versuchen, meist beim Hunde, den Einfluß von Zulagen von Neutralsalzen, insbesondere Kochsalz, zur Nahrung studiert. Dabei hat sich herausgestellt, daß die Wirkung auf den Eiweißumsatz verschieden sich gestaltet, je nach der Konzentration, in welcher man das Salz gab. Bei Darreichung kleiner Gaben ist diese nicht von Bedeutung, da der Organismus, wie beim Wasser so auch beim Kochsalz, auf Schwankungen der Zufuhrgröße innerhalb gewisser Grenzen eingestellt ist, d. h., wenigstens was den fast allein untersuchten Eiweißumsatz anbetrifft, nicht merklich reagiert. Bei großen Gaben hingegen treten gewisse Aenderungen in der Stickstoffausfuhr ein. Diese fallen verschieden aus, je nachdem das Salz in einer solchen Konzentration gegeben wird, daß es zu einer Wasserverarmung kommt oder nicht. Im ersteren Falle wird die etwaige spezifische Salzwirkung durch den Effect der Wasserentziehung verdeckt; der Organismus verliert Stickstoff. Im letzteren Falle allein haben wir die Möglichkeit, die Folgen der reinen Salzwirkung festzustellen; als diese hat sich eine geringfügige N-Sparung ergeben; für das Kochsalz hat dies neuerdings W. Straub (2) gezeigt. Die weitere Literatur über diese Frage findet sich in diesem Handbuch bei Magnus-Levy (3). In weiteren Versuchen hat sich dann herausgestellt, daß die Stickstoffsparung offenbar eine Wirkung aller indifferenten Salze ist. In besonders eleganter Weise hat dies E. Rost (4) für das Natriumnitrat dargetan: dies bewirkte in den Versuchen, wo es zu Wasserentziehung kam, ein nicht unbeträchtliches Defizit der Stickstoffbilanz (bis zu ca. 10 %). Wurde dagegen soviel Wasser gleichzeitig gegeben, daß der Organismus kein Wasser verlor, so trat bei Gaben von ca. 1 g pro Kilo Tier (12 g bei einem 12 kg schweren Hund) eine deutliche Stickstoffersparnis von ca. 4 % ein. Das Gleiche war in denjenigen Versuchen von J. Mayer (5) und E. Salkowski und J. Munk (6) der Fall, wo im Harn weniger Wasser ausgeschieden wurde als eingeführt worden war [vergl. Rost (7), zit. S. 98]. Da diese Versuche nicht nur mit neutralen, leicht resorbierbaren, sondern auch mit alkalischen und schwer resorbierbaren Salzen (Natriumazetat, -Karbonat, -Sulfat, -Phosphat) angestellt wurden, ergibt sich, daß diese Stickstoffsparung als Folge jeder reinen Salzwirkung aufzufassen ist. Was diese Stickstoffsparung zu bedeuten hat, ist völlig dunkel. Mit einiger Wahr-

scheinlichkeit kann man Retention von Endprodukten ausschließen, da ja die Erscheinung gerade dann beobachtet wurde, wenn kein Wassermangel bestand.

Der respiratorische Gaswechsel unter dem Einfluß von indifferenten Salzen ist wohl nur nach stomachaler Einverleibung des schwer resorbierbaren Glaubersalzes untersucht. Es sollte dadurch ein Anhaltspunkt gewonnen werden für die Größe der Umsatzänderung bei der Darmarbeit. A. Loewy (8) stellte nach der Geppert-Zuntz'schen Methode Versuche an 6 Menschen an, die 5—15 g Glaubersalz in Wasser gelöst erhalten hatten. Mitunter trat eine Steigerung um 30—35 % des Ruhewertes, mitunter bei den gleichen Individuen unter scheinbar gleichen Bedingungen überhaupt keine Aenderung ein.

Die von Hay (9) genau studierte Eindickung des Blutes als Folge der Wasserabscheidung auf den Darm bezw. Nichtresorption von Nahrungswasser bei Anwesenheit von Glaubersalz im Darm wurde von T. Swiatecki (10) bestätigt, der auch eine entsprechend gesteigerte Alkaleszenz in der Bluteinheit dartun konnte.

Der Einfluß der Zufuhr eines Salzes auf die Ausscheidung anderer wird später bei der Besprechung der Alkaliwirkung berücksichtigt.

Bedenkt man, wie ungemein empfindlich die einzelnen Organe, nachgewiesenermaßen Herz und quergestreifte Muskeln, auf jede geringste Aenderung der Qualität und Quantität der Zufuhr der sog. „indifferenten" Salze reagieren, wie das die namentlich von Jacques Löb angeregten Untersuchungen der letzten Zeit ergeben haben, so erkennt man, wie wenig Aufklärung die Bruttobestimmungen der Ausfuhr über die Art des Ablaufs der feineren Stoffwechselvorgänge ergeben.

Aber selbst da haben diese Methoden bisher völlig versagt, wo es sich um die Analyse des Wirkungsmodus von Salzen handelt, deren Ionen ein grob sichtbarer Einfluß auf den gesamten Stoffwechsel zweifellos zukommt. Dahin gehören z. B. die Jodide und Bromide. Andere Salze mit Ionenwirkung, wie die Chlorate, finden an anderer Stelle dieses Abschnittes ihre Berücksichtigung.

B. Jodide und Bromide.

1. Jodide.

Da die Wirkung der Jodide wahrscheinlich wenigstens teilweise auf der Wirkung von im Organismus daraus abgespaltenem Jod beruht, soll der Einfluß des Jods in therapeutischen Gaben gleichzeitig mit dem der Jodide besprochen werden.

So wirksam die Salze der Jodwasserstoffsäure und das Jod selbst sich erweisen, wenn es sich darum handelt, die Resorption von Ergüssen und Schwellungen aus verschiedensten Ursachen zu befördern, so wenig haben Stoffwechseluntersuchungen über den Mechanismus dieser Wirkung Aufklärung gebracht.

Magnus-Levy (11) hat in sehr exakten Versuchen den Einfluß von Jodkali und von Jod bei gesunden und bei kranken (fettleibigen)

Menschen geprüft, ohne die mindeste Aenderung in der Größe des Ruheverbrauchs feststellen zu können; dabei handelte es sich um Menschen, die wochenlang täglich zwischen 3—10 g Jodkali bezw. 4—10 Tropfen Jodtinktur aufnahmen. Besonders wichtig ist, daß das Jod auch in Fällen von Myxödem versagte, wo Thyrojodin den Umsatz mächtig steigerte, ein Beweis mehr, wenn es eines solchen noch bedurfte, für die eminent spezifische Wirkung der Schilddrüsenjodverbindung (über deren Wirkung vergl. Magnus-Levy im 2. Band dieses Handbuchs).

Nur in einem einzigen Fall, bei einem Emphysematiker, trat unter dem Gebrauch von Jod eine Steigerung des O_2-Verbrauchs auf; dieser ist aber nicht auf eine etwaige spezifische Stoffwechselwirkung des Jk zurückzuführen, sondern erklärt sich zwanglos aus der besonders heftigen Reaktion des Patienten auf die Medikation, die sich in intensivster Bronchialreizung und Neigung zu abendlichen Temperatursteigerungen äußerte (cf. Magnus-Levy).

Auch A. Cederkreutz (12) fand bei Syphilitikern die CO_2-Ausscheidung unter dem Einfluß von Jodkuren unverändert.

Das gleiche Ergebnis lieferten Versuche von T. Bloch (13) an Kaninchen. Demgegenüber wollen Henrijean und Corin (15) regelmäßig beim Menschen (Methode Geppert-Zuntz) wie beim Kaninchen eine Aenderung des Gaswechsels gefunden haben, darin bestehend, daß der respiratorische Quotient unter dem Einfluß von Jod anstieg. Dabei verhielten sich in den einzelnen Versuchen O_2-Aufnahme und CO_2-Ausfuhr durchaus verschieden; die Größe der O_2-Aufnahme blieb einmal unverändert, ein andermal stieg sie mächtig, das dritte Mal fiel sie ebenso stark. Die Größe der CO_2-Ausfuhr wechselte entsprechend. Solange die Ursache dieser Irregularitäten nicht aufgedeckt ist, können die Beobachtungen nicht Anspruch auf Berücksichtigung erheben.

Ebensowenig wie der respiratorische wird der Eiweißstoffwechsel durch Jodide in therapeutischen Dosen nachweisbar geändert [exakte Versuche von H. v. Böck (14) und Cederkreutz (12) an Syphilitikern, von Magnus-Levy (11) an Gesunden und Kranken; desgl. F. Pagliari und Rem Picci (17)]. Weniger klares Resultat ergaben die Versuche von T. Levy (16), F. Berg (18), S. Fubini (19), Henrijean und Corin (15), sowie A. Smirnow (20).

Die Bedeutung des sogen. „Jodfiebers“, einer Temperatursteigerung, die mitunter namentlich bei nicht stomachaler Jodzufuhr beobachtet wird, ist zweifelhaft [vergl. Loewi (23)].

2. Bromide.

Der Eiweißumsatz wird selbst durch große Gaben Bromkali [10 g pro die, B. Schultze (21), 46 g in 10 Tagen, Chittenden und Culbert (22)] bei Mensch und Tier nicht nennenswert beeinflußt. Außer der Stickstoff- blieb auch die Schwefelausscheidung bei Schultze (Selbstversuch) völlig unverändert, während die Phosphorsäure-Ausscheidung eigentümlicherweise merklich absank (s. Tabelle).

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8
Bromkali, g . .			10	10			10	
P_2O_5 im Harn, g	0,889	0,825	**0,680**	**0,638**	0,734	0,832	**0,699**	0,723

Die durchschnittliche P_2O_5-Ausscheidung der bromfreien Tage (1, 2, 6) beträgt 0,849 g, die der Bromtage 0,672 g (Abnahme 19 %), die der Nachtage 0,728 g (Abnahme 13 %). Die Ursache dieser eigentümlichen Erscheinung ist dunkel.

Literatur.

1. A. Magnus-Levy, Dieses Handbuch. **1.** 423 ff. 1906.
2. W. Straub, Ueber den Einfluß des Kochsalzes auf die Eiweißzersetzung. Zt. Biol. **37.** 527. 1899.
3. A. Magnus-Levy, Dieses Handbuch. **1.** 449 ff. 1906.
4. E. Rost, Ueber den Einfluß des Natronsalpeters auf den Stoffwechsel des Hundes. Arb. d. Kais. Gesundheitsamtes. **18.** 78. 1901.
5. J. Mayer, Ueber den Einfluß der Natronsalze auf den Eiweißumsatz im Tierkörper. Zt. klin. M. **3.** 82. 1881.
6. E. Salkowski und J. Munk, Ueber die Beziehungen der Reaktion des Harns zu seinem Gehalt an Ammoniaksalzen. Virch. Arch. **71.** 500. 1877.
7. E. Rost, l. c. S. 98.
8. A. Loewy, Ueber den Einfluß der salinischen Abführmittel auf den Gaswechsel des Menschen. Pflüger's Arch. **43.** 575. 1888.
9. Hay, An experimental investigation of the physiological action of saline cathartics. Journ. anat. phys. **16.** 17. 1883/84.
10. T. Swiatecki, Ueber die Alkaleszenz des durch Wirkung großer Natrium sulfuricum-Gaben verdichteten Blutes. Zt. phys. Ch. **15.** 49. 1891.
11. A. Magnus-Levy, Untersuchungen zur Schilddrüsenfrage. Zt. klin. M. **33.** 269. 1897. — Ueber Myxödem. Ebendas. **52.** 201. 1904.
12. A. Cederkreutz, Beiträge zur Kenntnis des Stickstoffwechsels in der Frühperiode der Syphilis nebst Untersuchungen über die Einwirkung therapeutischer Hg- und Jk-Gaben auf den Stoffwechsel des Menschen. Inaug.-Diss. Breslau 1902.
13. T. Bloch, Einfluß von Jod, Thyrojodin und Thyraden auf den Stoffwechsel. Inaug.-Diss. Würzburg 1896.
14. H. v. Böck, Ueber die Zersetzung des Eiweißes unter dem Einfluß von J und Hg. Zt. Biol. **5.** 393. 1869.
15. Henrijean und Corin, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Jodide. Arch. intern. de pharmacodyn. **2.**
16. T. Levi, Vergleichung der Einwirkung einiger Hg-Präparate und des Jodkaliums auf den Stoffwechsel und das Blut der Syphilitischen. Zit. nach Maly Tch. **24.** 560. 1894.
17. F. Pagliari und G. Rem Picci, Ueber den Einfluß des Jodkali auf den Stoffwechsel. Poliklin. **1895.** Zit. nach Maly Tch. **1896.** 729.
18. F. Berg, Ueber die Wirkung der sog. Alterantien, insbesondere des Hg auf den Stoffwechsel. Inaug.-Diss. Rostock 1881.
19. S. Fubini, Einfluß des Jodkaliums auf die Menge des im Harn ausgeschiedenen Harnstoffes. Moleschott's Unters. **13.** 111. 1888.
20. A. Smirnow, Ueber den Einfluß von Jod in Verbindung mit Alkalimetallen auf die N-Ausscheidung. Inaug.-Diss. Petersburg. Zit. nach Maly Tch. **1884.** **397.**

21. B. Schultze, Ueber den Einfluß des Bromkalium auf den Stoffwechsel. Zt. Biol. 19. 301. 1883.
22. Chittenden und Culbert, Einfluß von Kalium- und Natriumbromid auf den Stoffwechsel. Transactions Connecticut Acad. 7. 1885.
23. O. Loewi, Pharmakologie des Wärmehaushalts. Ergebn. der Physiol. III. 1. 332. 1904.

II. Säuren.

Mit Säurewirkung haben wir es allemal zu tun, wenn Stoffe mit Säureeigenschaften im Blute kreisen; also nach Zufuhr nicht nur von anorganischen oder unverbrennlichen organischen Säuren mit Ausnahme der Kohlensäure, offenbar auch der Hippursäure [F. Walter (7), S. Jolin (4)], sondern auch von sauren Salzen [A. Auerbach, Kunkel, K. Spiro (1)], von neutralen Ammoniumsalzen, sofern sie im Organismus durch fixes Alkali unter Freiwerden von Säure gespalten werden [L. Feder, Knierim, E. Salkowski, J. Pohl und E. Münzer (2)], schließlich von organischen Substanzen, die wie Eiweißkörper eine saure Asche bei der Verbrennung liefern [Fr. Hofmann (3), E. Salkowski (2), Auerbach (1)] oder in unverbrennliche organische Säuren dabei übergehen [Jolin (4)]. Säuren brauchen aber dem Organismus nicht erst von außen beigebracht zu werden, es können vielmehr unter gewissen Verhältnissen Säuren aus Material des Organismus selbst mitunter in solcher Menge gebildet werden, daß es sogar zu schwerer Vergiftung kommen kann. Eine derartige Säurebildung hat zum Beispiel statt im Inanitionszustande, ferner im Laufe von Krankheiten als Fieber besonders auch Diabetes, endlich bei gewissen Vergiftungen und zwar erstlich bei all' denen, wobei die Verbrennungen infolge unzureichender Sauerstoffversorgung oder Aenderung des Zustandes der Zellen herabgesetzt sind, ferner bei einer großen Reihe anderer Vergiftungen, durch Stoffe herbeigeführt, deren Wirkungsmodus im einzelnen noch nicht ganz sichergestellt ist [Metalle, Emetin etc., vergl. H. Meyer (5)]; wahrscheinlich kommt auch bei ihrer Wirkung Verminderung des Sauerstoffverbrauchs der Gewebe infolge Aenderung ihrer Verbrennungsenergie ursächlich mit in Betracht. Der Eintritt saurer Stoffe ins Blut hat zur nächsten Folge, daß Kohlensäure aus ihren Verbindungen befreit wird. Infolge davon sinkt der Kohlensäuregehalt des Blutes [Walter (7), A. Jaquet (7), Spiro (1), Fr. Kraus (6) bei Tieren, O. Minkowski (8), Kraus (8) bei kranken Menschen] und die Alkaleszenz, was in zahlreichen Versuchen auch auf titrimetrischem Weg festgestellt wurde [Kraus (6), A. Freudberg (9), Jacquet (7), R. v. Limbeck, A. Landau (24) u.a.m.]. Diese Vertreibung der Blutkohlensäure durch stärkere Säure scheint speziell bei der Säurevergiftung die wesentliche Ursache des Absinkens der Kohlensäure zu sein; stärkere Lungenventilation, herabgesetzte Kohlensäurebildung oder herabgesetztes Kohlensäurebindungsvermögen des Blutes spielen, wenn überhaupt, nur eine untergeordnete Rolle [vergl. hierzu Meyer (5), Jaquet (7), F. Chvostek (10), A. Loewy und E. Münzer (11)].

Der Grad des Absinkens ist bei den verschiedenen Tierklassen verschieden stark, beim Pflanzenfresser erheblicher als beim Fleischfresser und Omnivoren [F. Walter (7)]; ersterer unterliegt auch der Säurevergiftung viel eher als letzterer. Die Ursache dieses Unterschiedes ist begründet in der verschiedenen Art, wie sich die Tiere gegen die Säure schützen, wie sie die Säure neutralisieren. Erkennen läßt sich dies an der Aenderung, die unter dem Einfluß der Säure die Alkalibestandteile des Harnes nach Art und Menge erleiden, da die durch Neutralisation neu entstandenen Salze als nicht zur konstanten Zusammensetzung der Gewebe gehörig direkt oder nach kurzer Zeit [Jaquet (7), Kraus (6)] im Harn völlig zur Ausscheidung gelangen. Der Fleischfresser und ebenso der Mensch verliert bei Säurevergiftung kein [C. Gäthgens (12)] oder doch nur unbedeutend fixes Alkali [J. Kurtz (13), Jolin [Hund] (4), A. Keller (14), T. C. Dunlop [Mensch] (15), v. Limbeck (24)]. (Betreffs der Einzelheiten über das Verhalten der fixen Basen bei der diabetischen Azidosis des Menschen vergl. v. Noorden, dieses Handbuch. 2.) Oefters ist dagegen eine gewisse Verschiebung in der Ausscheidung der Basen festgestellt worden derart, daß unter Säureeinfluß die Ausscheidung von Kali ansteigt, die von Natron entsprechend fällt [Gäthgens (20), Jolin (4)]. Der Fleischfresser neutralisiert vielmehr die Säure, wie bereits Salkowski (23) s. Z. vermutet hatte und wie dann Walter (7) einwandsfrei nachwies durch Beistellung von Ammoniak, das auf diese Weise der Harnstoffsynthese entzogen wird, so daß die Harnstoffmenge entsprechend abnimmt [Dunlop (15)]. Der Befund wurde vielfach bestätigt für den Menschen von Coranda (16), E. Hallervorden (17), Keller (14), Dunlop (15) u. a. m. Der Vogel schützt sich auf gleiche Weise [Pohl und Münzer (2), Milroy (18), K. Kowalewski und S. Salaskin (19)]. Daß die Vermehrung des Ammoniaks wirklich Folge seiner Verwendung zur Säureneutralisation und nicht etwa primär gestörter Harnstoffbildung ist, geht daraus hervor, daß die Mehrausscheidung annähernd gerade soviel beträgt als zur Neutralisation notwendig ist [Walter (7), Gäthgens (20)[1]) Auerbach (1), Jolin (4)]. Eine weitere Stütze für diese übrigens ganz allgemein angenommene Anschauung liefert der zuerst von Salkowski und Munk (21) erbrachte, weiterhin vielfach bestätigte Nachweis, daß es gelingt, durch Darreichung von fixem Alkali die Ammoniakausscheidung wieder auf ihr normales Maß herabzudrücken. Uebrigens ist die Fähigkeit Ammoniak zur Neutralisation beizustellen zwar weitgehend aber nicht unbeschränkt, sonst gäbe es ja keine Säurevergiftung beim Fleischfresser [cf. Magnus-Levy (22), Spiro (1)].

Ganz anders als in der eben beschriebenen Weise gestaltet sich die Basenausscheidung nach Säurevergiftung beim Pflanzenfresser. Hier ist

---

1) In den Versuchen dieses Forschers blieb die NH_3-Ausscheidung noch hoch, nachdem die Säurewerte wieder auf die Norm herabgegangen waren: dafür wurden die Basen entsprechend zurückgehalten.

im Gegensatz zum Fleischfresser die Ausfuhr der fixen Alkalien erheblich gesteigert [E. Salkowski (23)]. Dies ist natürlich für den Organismus, dessen normale Funktion an eine gewisse Konstanz gebunden, eine Störung. Dazu kommt, daß die verfügbare Menge an fixen Alkalien in den Gewebssäften nur eine sehr begrenzte ist, jedenfalls viel geringer, als beim Fleischfresser die Menge des disponiblen Ammoniaks. Somit sind Gründe genug dafür vorhanden, daß der Pflanzenfresser eher unterliegt als der Fleischfresser. Der Unterschied zwischen den beiden Tiergattungen galt lange Zeit hindurch als ein prinzipieller. Es hat sich aber in neueren Untersuchungen [v. Limbeck (24), H. Winterberg (25), H. Eppinger (26)] gezeigt, daß auch der Pflanzenfresser die Fähigkeit, mit Ammoniak zu neutralisieren, besitzt. Bei seiner gewöhnlichen Ernährung tritt sie quantitativ allerdings sehr zurück, so daß sie sogar geleugnet wurde [A. Kettner (27)]. Die Ursache hiervon scheint zum Teil in der besonderen Art der Nahrung zu liegen und der dadurch modifizierten Organfunktion (besonders vielleicht des Pankreas) [Eppinger (26)]. Dies scheint aus Untersuchungen neuesten Datums hervorzugehen, in denen es gelang, bei säurevergifteten Kaninchen durch gleichzeitige Darreichung von Amidosäuren die Ammoniakausscheidung beträchtlich in die Höhe zu treiben [Eppinger (26)], ohne daß dadurch allerdings die Mehrausscheidung von fixen Alkalien völlig wäre hintangehalten worden. Immerhin übte die Darreichung der Amidosäuren einen solchen Schutz, daß die Tiere sonst tödliche Säuremengen glatt vertrugen, d. h. die Tiere überlebten und die Kohlensäurewerte des Blutes gingen nicht unter die normalen Werte herunter. Dasselbe war der Fall, wenn Kaninchen eine Zeitlang mit Blutserum gefüttert worden waren. Ob hierbei der Gewöhnung eine besondere Bedeutung zukommt, wobei, wie überhaupt bei der NH_3-Bildung, nach den Ueberlegungen Eppinger's das Pankreas möglicherweise eine Hauptrolle spielt, läßt sich heute wohl noch nicht mit völliger Sicherheit entscheiden. Jedenfalls aber scheinen die Versuche darzutun, daß wir es in der Hand haben, den in der Art der Säureneutralisation bestehenden Unterschied zwischen Fleisch- und Pflanzenfresser zu verringern. Uebrigens konnten Pohl und Münzer (30) einige Ergebnisse Eppinger's nicht bestätigen.

Da die normalen Verbrennungen im Tierkörper sich in alkalischer Lösung abspielen, ist verständlich, daß bei deren Herabsetzung schwere Störungen des Gesamtstoffwechsels eintreten. Merkwürdigerweise existiert hierüber nur eine einzige, allerdings sehr sorgfältige Untersuchung, nämlich über den Einfluß der Säurevergiftung auf den respiratorischen Stoffwechsel des Kaninchens von Chvostek (10). Es ergab sich eine deutliche Abnahme des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlensäureausfuhr, die früher bereits C. Lehmann festgestellt hatte. Die Tabelle gibt die Ergebnisse Chvostek's wieder. Die Kaninchen erhielten ca. 0,9 g HCl pro kg innerhalb eines Tages in 0,2—0,3 proz. Lösung in den Magen:

Versuch	Gew. des Tieres kg		O_2-Aufnahme, ccm (pro kg u. Stunde)	CO_2-Ausfuhr, ccm (pro kg u. Stunde)	R. Q.
1.	2,6	vor HCl	782,0	576,5	0,737
		nach HCl	641,1	446,2	0,695
2.	3,6	vor HCl	645,2	547,1	0,847
		vor HCl	642,2	447,9	0,697
		nach HCl	576,2	423,6	0,733
		nach HCl	522,3	369,5	0,709
3.	2,1	vor HCl	679,6	663,7	0,975
		nach HCl	576,6	502,5	0,875
4.	2,5	vor HCl	883,1	528,2	0,597
		vor HCl	704,8	445,3	0,631
		nach HCl	519,7	479,1	0,923
		nach HCl	412,4	318,1	0,771

Worauf die Abnahme der Verbrennung zurückzuführen ist, läßt sich nicht mit völliger Sicherheit entscheiden. Sauerstoffmangel ist als Ursache auszuschließen; denn die Sauerstoffzufuhr zu den Geweben vom Blut aus ist sicher ausreichend; das beweisen die Ergebnisse der Gasanalysen, wonach der Sauerstoffgehalt des Blutes bei Säurevergiftung kaum geringer ist als in der Norm [Walter (7)]. Auch die Fähigkeit des sauren Blutes Sauerstoff abzugeben ist nicht gemindert [Loewy und Münzer (11)]. Da auch, wie Chvostek ausdrücklich betont, die motorischen Leistungen des Tieres nicht nur nicht vermindert, sondern sogar infolge der beschleunigten und vertieften Atmung und infolge gesteigerter Muskelunruhe vermehrt waren, dürfte es sich demnach bei der Herabsetzung des Umsatzes um die Folge veränderten Gewebszustandes handeln, sei es infolge Kohlensäurestauung oder infolge direkter chemischer Alteration der Gewebe durch relative Alkaliarmut. Beides könnte a priori die Oxydationsenergie lähmen. Für eine Lähmung der oxydativen Tätigkeit kann man als unterstützendes Moment den Befund anführen, daß das säurevergiftete Pferd weniger Phenol oxydiert als das normale [J. Munk (28)].

Spezifische Aenderungen des Eiweißstoffwechsels sind nicht mit Sicherheit nachgewiesen. Gäthgens (20) und später Jolin und Auerbach (1) fanden beim Hund in der Regel keine Aenderung in sehr genauen Versuchen. Coranda (16) und Dunlop (15) fanden in Versuchen am Menschen eine unbeträchtliche Steigerung der Stickstoffausfuhr, die möglicherweise nicht Folge der Säurung selbst sondern der Wasserentziehung durch das infolge der Säureeinfuhr mehrgebildete Salz ist: wenigstens überstieg die Diurese in beiden Fällen die Größe der Wasserzufuhr.

Glykosurie wurde nach Einbringen von Säure in den Magen und in die Venen beobachtet. F. W. Pavy (31) und E. Külz (32) injizierten bei Kaninchen Phosphorsäure intravenös; letzterer Forscher fand 2 Stunden darnach im Harn Zucker und Eiweiß. G. Goltz (33) beobachtete nach Injektion sehr konzentrierter Milchsäure in den Magen nach 36 Stunden

das Auftreten von Zucker. Külz erhielt Zucker nach Injektion auch verdünnterer Milchsäure mitunter bevor der Harn Eiweiß enthielt. Naunyn (34) beobachtete Glykosurie beim Hund nach stomachaler Einfuhr von 5 g 5 proz. HCl in den Magen. Frerichs (35) beschreibt drei Fälle von Glykosurie bei Schwefelsäurevergiftung des Menschen, mitunter reduzierte der Harn ohne zu gären (Glykuronsäure?).

Eigene Erfahrungen des Ref. decken sich mit denen Naunyn's (29), wonach das Vorkommen von Glykosurie ein sehr unregelmäßiges ist; die Bedingungen, die ihr Auftreten begünstigen, sind dunkel. Weitaus die meisten der oben angeführten positiven Beobachtungen beziehen sich auf die Injektion äußerst konzentrierter Säuren, die auch schwere andere Störungen im Gefolge hatten. Es bleibt deshalb abzuwarten, ob es sich um eine für Säurevergiftung spezifische Anomalie handelt. Dafür könnte sprechen, daß auch bei den später zu besprechenden Vergiftungen, bei denen, wie hier, die Oxydationsenergie der Zellen leidet, Zucker, und zwar auch nur unregelmäßig, gefunden wird. Es wäre von Bedeutung, in den Fällen von Glykosurie gleichzeitig nach Milchsäure zu fahnden. —

Literatur.

1. A. Auerbach, Ueber die Säurewirkung der Fleischnahrung. Virch. Arch. **98**. 512. 1884. — Kunkel, Handbuch der Toxikologie. Jena. **1**. 294. 1899. — K. Spiro, Beiträge zur Lehre von der Säurevergiftung bei Hund und Kaninchen. Hofm. Beitr. **1**. 269. 1901.
2. L. Feder, Ueber die Ausscheidung des Salmiaks im Harn. Zt. Biol. **13**. 256. 1877. — L. Feder, Ueber die Ausscheidung des Salmiaks im Harn des Hundes. Zt. Biol. **14**. 163. 1878. — L. Feder und E. Voit, Zur Harnstoffbildung aus pflanzensaurem Ammoniaksalz. Zt. Biol. **16**. 77. 1880. — v. Knierim, Beiträge zur Kenntnis der Bildung des Harnstoffs im tierischen Organismus. Zt. Biol. **10**. 263. 1874. — E. Salkowski, Ueber den Vorgang der Harnstoffbildung im Tierkörper und den Einfluß der Ammoniaksalze auf denselben. Zt. phys. Ch. **1**. 1. 1877. — E. Salkowski, Bemerkungen über die Wirkung der anorganischen Säuren und der Fleischnahrung. Virch. Arch. **76**. 368. 1879. — J. Pohl und E. Münzer, Ueber das Verhältnis der subakuten Salmiakvergiftung zur Säurevergiftung. Experim. Arch. **43**. 28. 1901.
3. Fr. Hofmann, Ueber den Uebergang von freien Säuren durch das alkalische Blut in den Harn. Zt. Biol. **7**. 338. 1871.
4. S. Jolin, Ueber die Einwirkung neutraler, säurebildender Stoffe auf die Alkaliausscheidung der Fleischfresser. Arch. skand. Phys. **1**. 442. 1889.
5. H. Meyer, Studien über die Alkaleszenz des Blutes. Experim. Arch. **17**. 304. 1883.
6. Fr. Kraus, Ueber die Alkaleszenz des Blutes durch Zerfall der roten Blutkörperchen. Experim. Arch. **26**. 186. 1889.
7. Fr. Walter, Ueber die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus. Experim. Arch. **7**. 148. 1877. — A. Jaquet, Ueber die Wirkung mäßiger Säurezufuhr auf Kohlensäuremenge, Kohlensäurespannung und Alkaleszenz des Blutes. Experim. Arch. **30**. 311. 1892,
8. O. Minkowski, Ueber den CO_2-Gehalt des Blutes bei Diabetes mellitus. Mitteil. a. d. Med. Klinik in Königsberg. **1888**. — Fr. Kraus, Ueber die Alkaleszenz des Blutes bei Krankheiten. Zt. Heilk. **10**. 106. 1889.

9. A. Freudberg, Ueber den Einfluß von Säuren und Alkalien auf die Alkaleszenz des Blutes. Virch. Arch. **125**. 566. 1891.
10. F. Chvostek, Der oxydative Stoffwechsel bei Säureintoxikation. Ctb. i. Med. **14**. 329. 1893.
11. A. Loewy und E. Münzer, Beiträge zur Lehre von der experimentellen Säurevergiftung. Dubois Arch. **1901**. 81 u. 174.
12. C. Gäthgens, Zur Frage der Ausscheidung freier Säuren durch den Harn. Ctb. med. Wiss. **1872**. 833.
13. J. Kurtz, Ueber die Entziehung von Alkalien aus dem Tierkörper. Inaug.-Diss. Dorpat. 1874. Nach Ctb. med. Wiss. **1874**. 569.
14. A. Keller, Ueber den Einfluß anorganischer Säuren .auf den Stoffwechsel des Säuglings. Ctb. allg. Path. **8**. 23. 1898.
15. T. C. Dunlop, On the action of large doses of dilute mineral acids on metabolism. Jouru. of Phys. **20**. 82. 1896.
16. Coranda, Ueber das Verhalten des Ammoniaks im menschlichen Organismus. Experim. Arch. **12**. 76. 1880.
17. E. Hallervorden, Ueber das Verhalten des Ammoniaks im Organismus und seine Beziehung zur Harnstoffbildung. Experim. Arch. **10**. 125. 1878.
18. T. H Milroy, Acid poisoning in birds. Journ. of phys. **27**. XII. 1901.
19. K. Kowalewsky und S Salaskin, Ueber den Ammoniak- und Milchsäuregehalt im Blute und über die Stickstoffverteilung im Harn von Gänsen unter verschiedenen Verhältnissen. Zt. phys. Ch. **35**. 552. 1902.
20. C. Gäthgens, Ueber Ammoniakausscheidung. Zt. phys. Ch. **4**. 35. 1880.
21. E. Salkowski und J. Munk, Ueber die Beziehungen der Reaktion des Harns zu seinem Gehalt an Ammoniaksalzen. Virch. Arch. **71**. 500. 1877.
22. A. Magnus-Levy. Die Oxybuttersäure und ihre Beziehungen zum Coma diabeticum. Experim. Arch. **42**. 149. 1899.
23. E. Salkowski, Ueber die Möglichkeit der Alkalientziehung am lebenden Tiere. Virch. Arch. **58**. 1. 1873.
24. R. v. Limbeck, Beiträge zur Lehre von der Säurevergiftung. Zt. klin. M. **34**. 419. 1898. — A. Landau, Experimentelle Untersuchungen zur Blutalkaleszenz. Experim. Arch. **52**. 271. 1905.
25. H. Winterberg, Zur Theorie der Säurevergiftung. Zt. phys. Ch. **25**. 205. 1898.
26. H. Eppinger, Beiträge zur Lehre von der Säurevergiftung. Wien. kl. W. **1906**. Nr. 5.
27. A. Kettner, Ueber Fütterungsversuche mit Chondroitinschwefelsäure. Experim. Arch. **47**. 178. 1902.
28. J. Munk, Ueber die Oxydation des Phenols beim Pferde. Dubois Arch. **1881**. 460.
29. B. Naunyn. Der Diabetes mellitus. Wien. **1898**. 25. A. Hölder.
30. J. Pohl und E. Münzer, Ueber Entgiftung von Mineralsäuren durch Aminosäuren und Harnstoff. Ctb. Phys. **1906**. 232.
31. F. W. Pavy, Der Diabetes mellitus. 1877. Zit. nach Naunyn, Diabetes mellitus. Wien. 1898. 25.
32. E. Külz, Beiträge zur Lehre vom künstlichen Diabetes. Pflüger's Arch. **24**. 103. 1881.
33. G. Goltz, Melliturie nach Milchsäureinjektion. Ctb. med. Wiss. **1867**. 45.
34. B. Naunyn, Reichert und Dubois Arch. **1868**. 413.
35. Th. Frerichs, Ueber den Diabetes. Berlin. **1884**. 30.

III. Alkalien.

So leicht es ist dem Organismus Alkalien zu entziehen, so schwer ist es, ihn wenigstens für längere Zeit daran anzureichern; gegen den ersteren Eingriff kann er sich naturgemäß auf die Dauer nicht schützen, wohl aber kann er sich leicht, nämlich durch vermehrte Ausscheidung, eines Ueberschusses entledigen. Dies geschieht denn auch in dem Bestreben die für das ungestörte Funktionieren des Ganzen notwendige oder doch günstige Konstanz der Zusammensetzung zu wahren. So darf es nicht Wunder nehmen, wenn der spezifische Einfluß von Alkalidarreichung wenigstens in den Fällen, wo nicht vorher Alkalimangel bestand, ein viel geringerer ist, als man früher in Anbetracht der mächtig oxydationssteigernden Wirkung in vitro a priori anzunehmen geneigt war.

A. Die Blutalkaleszenz.

Es gelingt kaum oder doch nur vorübergehend und in geringem Maße, die Blutalkaleszenz zu steigern. C. Raimondi (1) fand im Karotisblut von Kaninchen, die mehrere Tage hindurch Natriumkarbonat erhalten hatten, 12 Stunden nach der letzten Alkalidarreichung 26,12 bzw. 26,5 Volumenprozent Kohlensäure gegenüber 23,77 bzw. 27,72 normal, also überhaupt keine Aenderung mehr. Eine halbe Stunde bis eine Stunde nach Einführung großer Natronmengen fand sich allerdings eine Erhöhung auf 32,16—37,91 Volumenprozent. Ebensowenig wurde bei Hühnern eine länger dauernde Erhöhung der Blutalkaleszenz gefunden [S. Salaskin und K. Kowalewsky (2)] und auch beim Menschen wurde ein deutlicher Einfluß vermißt [A. Freudberg (3)].

Da die Alkalien, wenn sie überhaupt eine Wirkung ausüben sollen, in größerer Menge gereicht werden müssen, weil ja ihre Wirkungsstärke direkt der Menge der eingeführten bzw. zur Wirkung gelangenden Hydroxyl-Ionen proportional ist, haben wir es selbstverständlich nie mit reiner Alkaliwirkung zu tun, sondern gleichzeitig mit Salzwirkung; in den meisten Fällen ist es nun schwer genug diese von der Alkaliwirkung reinlich zu scheiden. Daher stammt ein großer Teil der Unklarheit, die trotz zahlreicher, allerdings vielfach ziemlich einseitiger Untersuchungen über den Einfluß der Alkalien auf den Stoffwechsel herrscht.

B. Der Gesamtstoffwechsel.

Der Gesamtstoffwechsel ist trotz der häufigen, praktischen Anwendung der Alkalien, namentlich in Form der Mineralwässer, sehr selten Gegenstand der Untersuchung gewesen, und die vorliegenden Ergebnisse reichen nicht entfernt aus ein klares Bild seiner Beeinflussung zu liefern.

Beim Menschen fand A. Loewy (4) gelegentlich wenige Stunden nach der Aufnahme von 5 g Natriumkarbonat keine Aenderung des Gaswechsels (nach Geppert-Zuntz). Die Untersuchungen E. Livieratos (5)

an Diabetikern erlauben keine Schlüsse, da die Werte zu sehr schwanken. Die Ergebnisse des Tierversuchs sind natürlich nur mit großer Vorsicht für Schlüsse zu verwerten, da der Einfluß von Bewegung, veränderter Atmung etc. das Resultat beeinflussen kann; von Interesse ist aber natürlich nur die davon unabhängige Wirkung der Alkalien. C. Lehmann (6) fand bei tracheotomierten, künstlich respirierten Kaninchen Zunahme des Sauerstoffverbrauchs und der Kohlensäureabgabe. Die Versuche haben vielleicht trotz der sicher nicht ganz normalen Bedingungen, unter denen das Versuchstier sich befand, deshalb eine gewisse Bedeutung, weil im Gegensatz zur Darreichung von Alkalien die von Säuren unter denselben Bedingungen den Gaswechsel einschränkte, was mit dem, was wir aus den zuverlässigen Untersuchungen F. Chvostek's (7) sonst hierüber wissen, in Einklang steht. Von besonderer Bedeutung ist aber eine neuere Untersuchung von A. Loewy (8) an einer kastrierten Hündin; deren Gaswechsel wurde durch zweitägige Darreichung sehr geringer Alkalimengen, nämlich von je 3 g Soda, um volle 30 % gesteigert. Diese Steigerung hielt nach Aussetzen der Sodadarreichung noch längere Zeit an um allmählich wieder auf die normalen Werte herabzugehen. Die ausführliche Mitteilung steht noch aus. Diese wenigen Versuche weisen jedenfalls darauf hin, daß möglicherweise eine stärkere Beeinflussung des Stoffwechsels statthat, und namentlich die zuletzt angeführten Versuche Loewy's machen wahrscheinlich, daß diese Wirkung eine Alkali- und nicht eine Salzwirkung ist; dazu war die angewandte Dose viel zu klein. Der Befund gesteigerten Stoffumsatzes steht übrigens in guter Harmonie mit der Feststellung der entfettenden Wirkung der alkalischen Mineralwässer in praxi. Mag ein sehr skeptischer Beurteiler ihres Erfolges auch der gleichzeitigen Minderzufuhr von Nahrung einen großen Anteil daran zuschreiben, so scheint mindestens bisher nicht erwiesen zu sein, daß dieses Moment die einzige Ursache der Entfettung ist; namentlich darf man den Einfluß der gleichzeitigen Darreichung abführender Salze m. E. nicht überschätzen; denn nachgewiesenermaßen wird hierdurch die Nahrungsresorption wenn überhaupt nur bei Beginn der Kur herabgesetzt. In diesem Zusammenhang kommt zweifellos auch den folgenden Beobachtungen E. Stadelmann's und seiner Schüler (9) eine gewisse Bedeutung zu. Sie fanden in sehr ausführlichen und genauen Untersuchungen bei konstanter Nahrung mit Analyse der Ein- und Ausfuhr nach längere Zeit hindurch gegebener Zulage größerer Mengen von Alkalien (Natrium bicarbonicum und citricum) sehr starke Gewichtsabnahme, die nach Ausweis der Versuche sicher nicht durch Eiweißverlust bedingt war; ob lediglich Wasserverlust die Ursache war, läßt sich zwar nicht mit voller Sicherheit ausschließen, da die Größe der Lungenperspiration nicht bestimmt wurde, die Annahme ist aber, wie wir mit Stadelmann der Gegenüberstellung von Wassereinnahme und -Abgabe durch Harn und Kot entnehmen möchten, unwahrscheinlich; jedenfalls liegt der Gedanke, es handle sich bei der Gewichtsabnahme mindestens teilweise um einen Fettverlust des Körpers, nahe. Eine weitere Stütze für diese Anschauung sehen wir in

den Ergebnissen der Boraxfütterungsversuche von E. Rost (10) und M. Rubner (11) (s. u.). Unter allen Umständen ist es notwendig, den Einfluß der Alkalien auf den Gesamtumsatz einer erneuten gründlichen Untersuchung zu unterziehen.

C. Der Eiweißumsatz.

So wenige Untersuchungen über den Einfluß der Alkalien auf den Gaswechsel vorliegen, so schier unübersehbar ist die Zahl der Untersuchungen über die Aenderungen des Eiweißstoffwechsels; schon darin liegt ein Hinweis darauf, daß eine einheitliche Auffassung über diese Wirkung nicht gewonnen wurde. In der Tat scheinen die untereinander sich völlig widersprechenden Forschungsergebnisse der Möglichkeit einer solchen zu spotten. Da gilt es denn in erster Linie unbarmherzig die Arbeiten unberücksichtigt zu lassen, die zu ihrer Zeit höchst verdienstlich doch den Anforderungen nicht oder nicht völlig mehr genügen, die wir heutzutage an einen Stoffwechselversuch stellen müssen. In einigen der Versuche war nicht vom Stickstoffgleichgewicht ausgegangen worden [J. Seegen (12), M. Höfler (13)], in anderen entwickelten sich während des Versuches schwere Verdauungsstörungen [Rabuteau et Constant (14)]; Kratschmer's (15) Versuchspersonen waren herabgekommene Diabetiker, Martin Damourette et Hyades (16) bestimmten nur den Harnstoff und zwar nach einer Methode, die bei Umrechnung auf Stickstoff eine tägliche Ausscheidung von 2—5 g! und zwar beim Menschen ergibt. Plötzliche, nämlich gleichzeitig mit der Alkalieinfuhr gesteigerte Wasserzufuhr stört auch in einigen der folgenden Versuche die Eindeutigkeit des Ergebnisses; doch kennen wir den Einfluß dieses Faktors ausreichend, um ihn bei der Schlußfolgerung berücksichtigen zu können. Demnach bleiben zu besprechen die Versuche von Münch (17), L. Severin (18), G. Jawein (19), E. Spilker (20), O. Burchard (21), L. Klemptner (22), A. Kozerski (23), J. Strauß (24) am Menschen, von J. Mayer (25), A. Ott (26), J. Munk (27) und Spilker (20) am Hund.

1. Wirkung kleiner Alkalimengen.

a) Beim Menschen.

Aus Münch's, Severin's, Burchard's und Klemptner's Versuchen läßt sich eine Beeinflussung des Eiweißstoffwechsels durch Einführung von 2—6 g Natriumbikarbonat nicht erkennen, wofern man die Alkali- und Nachperiode zusammen betrachtet; dies ist notwendig, da in letzterer regelmäßig eine in der Alkaliperiode eventuell eingetretene Minderausscheidung wieder ausgeglichen wird. Ebensowenig trat in Strauß' Versuchen mit großen Dosen von Kalziumkarbonat, wovon bekanntlich nur ein verschwindender Teil resorbiert wird, eine Aenderung der Stickstoffausscheidung ein; allerdings muß hierbei berücksichtigt werden, daß die Alkaliwirkung von Kalksalzen viel größer ist, als man glauben könnte, wollte man als Maßstab dafür die Größe der im Harn erscheinenden Kalkmenge benutzen; denn dadurch, daß der Kalk die Säuren

des Magendarmkanals neutralisiert, entfällt für die sonst zu diesem Zweck benutzten Alkalien des Darm- und Pankreassaftes bezw. der Nahrung diese Aufgabe, so daß sie nunmehr entsprechende Alkaliwirkung im Blute ausüben können. Das Gleiche gilt übrigens für alle Alkalien: wenn sie selbst auch im Magen neutralisiert werden, wird dafür entsprechend weniger Darm- und Nahrungsalkali durch die Magen- und Darmsäuren neutralisiert. So ist es zu verstehen, daß alle Alkalien, auch die nicht oder kaum resorbierbaren, bei ausreichender Zufuhr dem Harn eine alkalische oder fast alkalische Reaktion verleihen können.

b) Beim Hund.

2—3 g Natriumkarbonat oder 5—10 g Kalziumkarbonat waren auch beim Hund ohne Einfluß (Ott); ebenso 3,5 g Natriumazetat (Mayer).

2. Wirkung großer Alkalimengen.

a) Beim Menschen.

Jawein gab zwischen 20 und 40 g Natriumbikarbonat oder -Zitrat, Burchard, Klemptner und Kozerski nahmen ebenfalls bis zu 40 g Natriumzitrat, Spilker 15 g Natriumazetat. Entweder es trat eine Aenderung in der Ausscheidung des Stickstoffs überhaupt nicht ein (einige Fälle von Jawein, Klemptner) oder unter dem Einfluß der Alkalien wurde die bis dahin gleichmäßige Stickstoffausscheidung äußerst unregelmäßig und zeigte große Schwankungen, entweder derart, daß zunächst tagelang Stickstoff zurückgehalten wurde und erst in der Nachperiode ein entsprechender Ueberschuß im Harn erschien (Jawein, Burchard, Spilker) oder daß von Anbeginn an die Stickstoffausscheidung an den einzelnen Tagen sprunghaft auf und niederging (Kozerski). Immer aber, und darauf allein kommt es an, ergibt der Durchschnitt keine Aenderung gegenüber dem der Normalperiode.

b) Beim Hund.

In Versuchen Mayer's trat nach Darreichung von täglich 7 g Natriumkarbonat (trockenes Salz) eine Steigerung der Stickstoffausscheidung ein; ihre Ursache ist möglicherweise Wasserentziehung; wenigstens trat Diurese ein und die Menge des Harnwassers übertraf die des Nahrungswassers. Im Gegensatz dazu wurde nach Darreichung von 7 g Natriumazetat und -Phosphat deutlich Stickstoff zurückgehalten, ohne daß nachträglich ein Ausgleich stattfand. Und doch war auch hier Diurese eingetreten. Worauf die beobachtete Retention in letzteren Versuchen beruht, läßt sich mit Sicherheit nicht entscheiden. In Betracht zu ziehen sind zwei Möglichkeiten: bekanntlich führt die Verfütterung mittlerer Mengen von Neutralsalz zu einer Stickstoffsparung (vergl. S. 665): sie mag in den vorliegenden Versuchen einmal größer gewesen sein als der möglicherweise durch die Wasserentziehung gleichzeitig herbeigeführte Stickstoffverlust. Wahrscheinlicher ist aber, daß unter dem Einfluß des Salzes Nahrungsstickstoff der Resorption entging, was sich infolge Fehlens von Kotanalysen nicht eruieren aber auch nicht ausschließen läßt. Spilker

schließlich fand beim Hund unter dem Einfluß von 13 g Natriumazetat gar keine Aenderung der Stickstoffausscheidung, Munk mit 10 g des gleichen Salzes einen unerheblichen Anstieg.

Aus der Gesamtheit der Beobachtungen dürfte demnach zu folgern sein, daß den Alkalien ein spezifischer Einfluß auf die Größe des Eiweißstoffwechsels nicht zukommt. Was die oft beobachteten täglichen oder periodenweisen Schwankungen anbetrifft, so ist deren Ursache dunkel. Sie erinnern an die gleiche Erscheinung im Verlaufe von Nephritis oder Gicht, kommen übrigens auch bei scheinbar gesunden Individuen gelegenheitlich und zufällig zur Beobachtung [vergl. R. Rosemann (28)].

D. Kohlehydratstoffwechsel.

Seit langer Zeit wird den Alkalien, speziell auch in Form der Mineralwässer, eine Heilwirkung bei Diabetes zugeschrieben. Kritische Untersuchungen in Kliniken haben eine Unterlage für diese Therapie nicht gegeben [vergl. die sorgfältige Zusammenstellung bei M. Kaufmann (29)]. Untersuchungen über die Beeinflussung des Glykogenbestandes durch Alkalien bei Hunden [Dufourt (30)], Hühnern [Külz (31), E. Nebelthau (32)] und Kaninchen [P. F. Richter (33)] führten nicht zu eindeutigen Ergebnissen; aus der Mehrzahl der Versuche lassen sich bei gutem Willen gewisse Anhaltspunkte für eine den Glykogenverbrauch hemmende Wirkung der Alkalien herauslesen. Von gewissem Interesse ist in diesem Zusammenhang vielleicht die Angabe von E. Gans (34), Natriumkarbonat verlangsame die Wirkung von Diastase (Merck) auf Glykogen.

E. Aenderung der Harnzusammensetzung.

1. Die Harnalkaleszenz.

Bei Aufnahme größerer Alkalimengen steigt die Harnmenge aus den gleichen Gründen wie nach Zufuhr neutraler Salze an. Nimmt bereits dadurch die Alkaleszenz wie bei jeder Diurese zu, so kommt noch die weitere Steigerung infolge Uebergangs der Alkalien in den Harn dazu. Diese braucht nun keineswegs immer so weit zu gehen, daß der Harn rotes Lakmuspapier bläut, immer aber läßt sie sich durch die Zunahme der Menge des einfach sauren gegenüber der des zweifach sauren Phosphats nachweisen. Diese Alkaleszenzzunahme setzt günstige Lösungsbedingungen für Harnsäurekonkremente, bzw. hindert den Ausfall von Sedimenten [Th. Zerner (36), A. Ritter (37), Smale (38), J. Strauß (24), G. Herxheimer (39)], weshalb die Alkalien bei der Behandlung der entsprechenden Anomalien mit Recht eine große Rolle spielen [v. Noorden (40)]. Besonders geeignet für diesen Zweck und darum auch neuerdings vielfach angewandt ist kohlensaurer Kalk [Strauß, Herxheimer, v. Noorden (40)]; diese Verbindung setzt gegenüber den löslichen Alkalien besonders dadurch die Azidität des Harnes herab, daß sie durch Bildung wenig löslicher Verbindungen im Darm die Resorption von Phosphorsäure hemmt: im Harn erscheint weniger Phosphat (Strauß) und zwar weniger zweifach saures, so daß

die Azidität des Harns geringer ist, ohne daß sie doch wenigstens beim Menschen so stark fiele, daß der Harn alkalisch würde; dies wäre sowohl wegen der Gefahr des Ausfalles von Phosphaten als wegen eventueller Begünstigung des Bakterienwachstums unerwünscht.

2. Die Harnsäure.

Der Ruf als souveränes Heilmittel der Gicht, in dem die Alkalien seit langer Zeit stehen — nach Plinius wurden bereits in Rom den Gichtikern gepulverte Austerschalen verordnet [cf. Minkowski (58)] —, hat zu zahlreichen Untersuchungen über die Beeinflussung der Harnsäureausscheidung durch Alkalizufuhr geführt. Die mittels einwandsfreier Bestimmungsmethode ausgeführten Versuche von E. Schreiber und Waldvogel (41), W. His (42), B. Laquer (44), Strauß (24), Herxheimer (39), R. H. Chittenden (51), A. Herrmann (50) und H. Leber (52) an Gesunden lassen eine nennenswerte Wirkung nicht erkennen. Die von Spilker (20) und V. Ludwig (49) beobachtete geringfügige Herabsetzung der Ū-Ausscheidung ist zwanglos durch den Eintritt von Diarrhoen infolge der Alkalidarreichung zu erklären; in beiden Versuchen sank nämlich auch die Gesamtstickstoffausscheidung im Harn annähernd um den gleichen Prozentbetrag wie die Harnsäure. Als Beispiel sei Spilker's viel zitierter Versuch angeführt:

	N g	Ū g	N : Ū
Vorperiode	26,6	0,82	1 : 32,3
Periode mit 145 g Na. ac. . .	**24,9**	**0,69**	1 : 36,0
Nachperiode	30,0	0,82	1 : 36,8

In den Versuchen von His (42) an Gichtikern schwanken die Ū-Werte derart, daß es kaum möglich erscheint eine eventuell eintretende Aenderung auf Rechnung der Alkalien zu setzen [vergl. auch G. Rosenfeld (59), Gorsky (46), E. Pfeiffer (60)]. Daher muß die Heilwirkung der Alkalien bei der Gicht, sofern sie existiert, in anderer Richtung gesucht werden. Bei Hunden fanden Spilker und Chittenden eine geringfügige Zunahme der Harnsäure. Erwähnt zu werden verdient der Umstand, daß die leicht wasserlöslichen Verbindungen organischer Basen wie Lysidin und Piperazin mit Harnsäure in physiologischer Kochsalzlösung, auch in Blutserum völlig oder fast völlig unlöslich sind. Ueber die durch ihre Anwendung bewirkte Aenderung der Harnsäureausscheidungsgröße herrscht keine Uebereinstimmung [L. Vogel (61), F. Levison (62), Biesenthal und A. Schmidt (63), His, G. Klemperer und Zeißig (64)].

3. Das Ammoniak.

Die Ammoniakausscheidung wird nach allen auf diesen Punkt gerichteten Untersuchungen herabgesetzt sowohl bei normaler als auch besonders bei infolge Säuerung gesteigerter Ausscheidung [Fr. Walter (53), Coranda (54), Hallervorden (55), Burchard (21), E. Münzer (57), J. Strauß (24), E. Stadelmann (9), Magnus-Levy (65) u. a. m.]. Ganz aber läßt sich das Ammoniak nicht aus dem Harn treiben.

4. Der Schwefel.

Die Ausscheidung des Gesamtschwefels bleibt unverändert [Münch (17), v. Bunge (66) und G. Jawein (19) beim Menschen], was nach dem, was wir über die mangelnde Beeinflussung des Eiweißstoffwechsels fanden, sich von selbst versteht; beim Hund fand Ken Taniguti (35) eine unwesentliche Steigerung.

Andererseits fanden Jawein und Ken Taniguti das Verhältnis zwischen oxydiertem und neutralem Schwefel wesentlich zugunsten des letzteren verändert. Eine gegenteilige Angabe stammt von A. Heffter (43); sie bezieht sich auf eine mehr gelegentliche Beobachtung, die nicht so beweisend wie die der genannten Autoren ist, da zwischen den Bestimmungen, allerdings am gleichen Hund, jedesmal ein längerer Zeitraum lag.

Schlüsse lassen sich aus der relativen Zunahme des neutralen Schwefels nicht mit Sicherheit ziehen. Unsere Kenntnisse über die Bedingungen, die die Schwefelausscheidung beherrschen, gehen keineswegs so weit, daß wir aus einem Befund wie dem vorliegenden etwa eine Herabsetzung der Oxydation erschließen könnten. Ebensowenig möchten wir für eine derartige Annahme die Beobachtung A. Auerbach's (56) verwerten, daß unter Alkalieinfluß ein Hund aus zugeführtem Benzol mehr Phenol bildet als ohne Alkali. Jedenfalls haben wir kein Recht hiervon auf andere Oxydationsvorgänge zu exemplifizieren, da es sich bei den einzelnen Oxydationen im Tierkörper um untereinander völlig verschiedene chemische Prozesse handelt.

5. Die Aetherschwefelsäuren.

Das Verhalten der Aetherschwefelsäurenausscheidung unter dem Einfluß von Alkali ist deshalb öfters Gegenstand der Untersuchung gewesen, weil man dadurch Aufschluß über die Bedeutung der Magensalzsäure als Darmdesinfiziens zu erlangen hoffte. M. Wasbutzki (76) und C. E. Simon (77) fanden bei Kranken mit Hyperazidität, Biernatzki (78) und C. Schmitz (79) nach Verabreichung von Salzsäure Verminderung, bei Kranken mit Hypazidität Vermehrung. Entsprechend fanden Kast (48), Stadelmann (9) und Hagentorn (47) meist auch nach Alkalizufuhr Vermehrung. Andererseits konnte aber von Noorden (45) bei Patienten mit Anazidität, D. Gerhardt (80) und H. Strauß (81) bei Apepsia gastrica, Hofmann (82) und C. Schlatter (83) nach totaler Magenresektion keine Steigerung feststellen und in Untersuchungen von J. Strauß und Jawein blieben Alkalien erfolglos. Daraus dürfte hervorgehen, wie heute wohl auch allgemein angenommen wird [vergl. D. Gerhardt (84)], daß die Magensalzsäure keine besondere Asepsis im Darm übt. Demnach dürfte auch die neutralisierende Eigenschaft der Alkalien belanglos sein. [Ganz neuerdings auf Grund guter Versuche bestritten von v. Tabora (85)].

6. Die Oxybuttersäure.

Die Oxybuttersäureausscheidung des Diabetikers wird beträchtlich gesteigert [Magnus-Levy (65)]; offenbar handelt es sich, wie auch

Magnus-Levy annimmt, nicht um Mehrbildung sondern um Mehrausscheidung dadurch, daß die Säure aus etwaigen Verbindungen mit Eiweiß freigemacht wird.

7. Die fixen Alkalien.

Die im Folgenden zu besprechenden Verschiebungen sind nicht nur Folge der Einfuhr von Alkalien, sondern auch der neutraler Salze. Wir bringen sie aber in diesem Zusammenhang, weil in weitaus der Mehrzahl der Beobachtungen gerade mit Alkalien experimentiert wurde. Vorab sei bemerkt, daß die Wirkung der neutralen pflanzensauren und fettsauren Salze, von denen im Folgenden die Rede ist, im wesentlichen die alkalischer Salze nämlich Karbonate ist, da solche im Organismus nach Einfuhr der obigen entstehen.

Nicht die ersten, wohl aber die bisher maßgebend gebliebenen Versuche stammen bekanntlich von G. Bunge (66) her. Er zeigte im Selbstversuch, daß nach Zufuhr von Kalisalzen (Zitrat, Phosphat oder Chlorid) der Organismus Natron verliert und zwar in Form von Kochsalz; bekanntlich hat Bunge daraus das Kochsalzbedürfnis derjenigen Organismen abgeleitet, die mit der Nahrung besonders viel Kalisalze aufnehmen. Zwei mögliche Ursachen dieses Kochsalzverlustes hat Bunge in Betracht gezogen: entweder die eingeführten Kalisalze setzen sich mit den Natronverbindungen des Blutes um, wobei für den Organismus wertlose, weil nicht zu seiner konstanten Zusammensetzung gehörige, ihm fremde Salze entstehen, die darum ausgeschieden werden, oder aber die eingeführten Kalisalze reißen bei ihrer Ausscheidung Kochsalz „mechanisch" mit; wie diese „Ausschwemmung" bedingt sein sollte, darüber können wir uns zunächst noch keine Vorstellung bilden. Um zu entscheiden, welche dieser beiden Möglichkeiten verwirklicht sei, prüfte Bunge den Einfluß von Natronsalz (Zitrat); falls nämlich die Natronmehrausscheidung lediglich Folge einer Ausschwemmung ist, dann müßten zugeführte Natronsalze ebenfalls eine Mehrausscheidung von Natron bewirken, es müßte mit anderen Worten Natronzufuhr so gut wie Kalizufuhr dem Organismus Natron entziehen. Das Ergebnis des Versuches war, daß zwar eine Mehrausscheidung von Kali eintrat, die Chloride aber nicht vermehrt waren, also sicher auch kein Kochsalz mehr ausgeschieden worden war. Nun ist aber gerade dieser wichtige Versuch unseres Erachtens ohne jegliche Beweiskraft; Bunge selbst bezeichnet ihn nur als „nicht ganz rein". Er schloß sich nämlich den oben besprochenen Kaliversuchen unmittelbar an, in denen der Organismus soviel Natriumchlorid verloren hatte und darum bei Beginn des Natriumversuches so kochsalzarm war, daß er bei einer Zufuhr von ca. 2 g Kochsalz im Harn per Tag nur 1 g entließ. Daher ist mindestens nicht auszuschließen, daß das Nichtansteigen der Chlorausscheidung Folge der Chlorarmut war. Umgekehrt fand nämlich C. Gäthgens (67) bei einem mit kochsalzarmer Nahrung gefütterten Hund auch nach Kali(KCl)darreichung keine Natronmehrausfuhr im Harn, eher sogar eine Abnahme. Den gleichen Befund erhob auch J. Kurtz (68); er fand bei einem Hund,

der unmittelbar im Anschluß an eine Schwefelsäurefütterung, die Natron entzogen hatte, nun phosphorsaures Kali erhielt, auch keine Zunahme eher sogar einen leichten Abfall der Natronausscheidung, und stellte bereits den Satz auf, daß für die Größe der Entziehung der Natronbestand maßgebend ist. Trotzdem benutzt Bunge den Versuch zu dem folgendem Schlusse: „Von den zwei Annahmen, die wir zur Erklärung der vermehrten Natron- und Chlorausscheidung nach der Kaliaufnahme gemacht haben, wird also die letztere, daß wir es mit einem mechanischen Prozesse, mit einer vermehrten Diffusion und Filtration zu tun haben, durch den vorliegenden Versuch nicht unterstützt: die Tatsache, daß das zitronensaure Natron die Chlorausscheidung nicht vermehrt, spricht dagegen; die Tatsache, daß die Natronsalze die Kaliausscheidung vermehren, die Kalisalze die Natronausscheidung, findet in der anderen Annahme, der Annahme einer chemischen Umsetzung, eine weit befriedigendere Erklärung.“ Können wir uns bereits auf Grund der oben gegen die Beweiskraft des Natronversuchs geltend gemachten Bedenken dieser Auffassung nicht anschließen, d. h. nicht glauben, daß die chemische Umsetzung allein die Ursache der Natronmehrausscheidung ist, an der sie übrigens zweifellos einen gewissen Anteil hat, so lassen sich andere Versuche überhaupt nicht anders erklären, als daß außer der gegenseitigen chemischen Umsetzung der Salze im Organismus noch ein anderes Moment die Natronmehrausscheidung nach Kalizufuhr mitveranlaßt. Schon früher nämlich hatte T. Reinson (69) gefunden, daß beim Hund Zufuhr von Natriumphosphat oder -Azetat zu Kali- und Natronverlust führt. Vor allem führte dann in sehr ausführlichen und genauen Versuchen, die unter Stadelmann's Leitung von Kozerski an sich selbst angestellt wurden, die Zufuhr von Natronsalz (Zitrat) zu einer bedeutenden Steigerung der Chloridausfuhr und gleichzeitig wurde nicht nur mehr Kali, sondern auch erheblich mehr Natron ausgeschieden als zugeführt worden war. Dabei war die Diurese so unerheblich gesteigert, daß es im höchsten Maße unwahrscheinlich ist, daß sie die Mehrausscheidung wenigstens allein veranlaßt habe (59 ccm Wasser pro die mehr ausgeschieden als zugeführt). Bei der großen Wichtigkeit dieses Versuches für die Entscheidung der in Rede stehenden Frage ist es angebracht, zahlenmäßige Belege anzuführen: Während der ersten Natronperiode überstieg die Chlorausscheidung die der Vorperiode nach Abzug des in der Natronperiode mehr zugeführten Chlors um 4,0991 g pro die, die Natronausscheidung, ebenfalls nach Abzug des mehrzugeführten Natrons, um 0,4412 g pro die (die Kaliausscheidung um 0,4184 g pro die). In der sich unmittelbar anschließenden Periode mit noch größerer Natronzufuhr überstieg gar die tägliche Natronausfuhr die Zufuhr um 3,9115 g Na_2O im Durchschnitt. Diese Mehrausscheidung von Natron nach Natronzufuhr ist selbstverständlich nicht durch Umsetzung bedingt; sie beweist also, daß die bloße Umsetzung die Aenderung, die die Ausscheidung der Alkalien unter dem Einfluß von Salzeinfuhr erfährt, nicht erklärt, diese also durch ganz andere Momente mitbedingt sein muß. Welcher Art diese sind, darüber lassen sich nicht einmal

Vermutungen äußern. Mit dem Ausdruck „Ausschwemmung“ eines Salzes durch ein anderes ohne das Dazwischenkommen von Diurese läßt sich eine klare Vorstellung kaum verbinden.

Uebrigens betrug in Kozerski's Versuchen die Chlormehrausscheidung gerade soviel, als zur Neutralisierung des überschüssig ausgeschiedenen Natrons und Kalis notwendig ist, woraus sich ergibt, daß die zugeführten Salze selbst als kohlensaure ausgetreten sind, da, wie wir sehen werden, die anderen fixen Säuren im Harn nicht vermehrt waren. Als Beweis hierfür diene die folgende Tabelle, aus Kozerski's Arbeit berechnet:

Versuchsreihe	Gesamtchlor-Ausfuhr	Chloräquivalent des K_2O	Chlorrest	Na_2O-Ausscheidung berechnet aus Chlorrest	Na_2O-Ausscheidung gefunden	Differenz, d. i. Na_2O mehr ausgesch. als aus Chlor berechnet	Na_2O-Zulage	Differenz
1.	13,14	1,95	11,19	9,7	9,51	0,26	0	— 0,26
2.	17,46	2,27	15,19	13,27	16,65	3,38	3,4	+ 0,02
3.	14,95	2,47	11,48	10,9	18,44	8,44	9,4	+ 0,96
4.	12,82	1,56	11,26	9,83	0,87	0,87	0	— 0,87
								0,15

In diesem Zusammenhang ist übrigens der Nachweis von einem gewissen Interesse, daß eine Mehrausscheidung von Alkali durch ganz andere Bedingungen noch zustande kommen kann. So hat in äußerst sorgfältigen Versuchen an Kaninchen Katsuyama (76) durch die verschiedensten diuretisch wirkenden Mittel Alkali entzogen und zwar, was das Wichtigste ist, gleichgiltig, ob Diurese eintrat oder nicht.

8. Anorganische Säuren.

Die Aenderung der Säureausscheidung unter dem Einfluß von Alkalien kann über die Frage Aufschluß geben, ob die Alkalien eine den Säuren entgegengesetzte Wirkung haben in dem Sinne, daß sie dem Organismus Säure entziehen.

a) Salzsäure.

Mit ihr beginnen wir, weil in bezug auf ihre Ausscheidungsverhältnisse übereinstimmende Resultate erzielt wurden; wo nicht, wie in dem oben angeführten Fall Bunge's, ausgesprochener Chlorhunger vorliegt, wird ihre Ausscheidung, und zwar entsprechend der Mehrausfuhr fixer Alkalien, gesteigert (Bunge, M. Höfler, O. Burchard, Hagentorn).

b) Schwefelsäure.

Die Schwefelsäureausscheidung wurde untersucht von Münch, Bunge und Hagentorn am Menschen, von Taniguti am Hund. Die Untersuchungen am Menschen ergaben übereinstimmend, daß eine Aenderung unter dem Einfluß von Alkalien nicht eintritt. Beim Hund trat, wie wir bereits sahen, eine deutliche Verminderung zugunsten des nicht oxydierten Schwefels ein.

c) Phosphorsäure.

Die Phosphorsäureausscheidung wird verschieden beeinflußt je nach der Art des gereichten Alkalis. Zunächst besteht ein Unterschied in der Wirkung der echten und der Erdalkalien. Letztere setzen unter allen Umständen die Ausscheidung herab, dadurch daß sie einen Teil der Nahrungsphosphorsäure, mit der sie bereits im Darm unlösliche Salze bilden, an der Resorption hindern [Riesell (71), E. Lehmann (72), Bertram (73), Tereg und Arnold (74), J. Strauß, G. Herxheimer, v. Noorden, G. Bergmann (75]. Ob sie auch eine Ausscheidung von Phosphorsäure auf die Darmwand veranlassen, ist nicht sicher; diesbezügliche Untersuchungen am Hund haben dargetan, daß subkutan injiziertes Phosphat quantitativ in den Harn übergeht gleichgiltig, ob der Darm mit Kalziumkarbonat überschwemmt ist oder nicht (Bergmann). Daß diese Wirkung des Kalkes auch therapeutisch verwertet wird, wurde bereits oben erörtert. Bei den echten Alkalien scheint die Wirkung verschieden zu sein je nachdem es sich um Kali oder Natron handelt. Bunge, Münch und Hagentorn fanden, daß Natronsalze ohne Einfluß auf die Größe der Phosphorsäureausscheidung sind. Dagegen trat nach der Darreichung von Kalisalzen fast in allen Versuchen Bunge's eine beträchtliche Verminderung der Phosphorsäureausscheidung ein. Die Ursache ist nicht ohne weiteres klar. Folgendes scheint mir dabei eine Rolle zu spielen: Bei normaler Ernährung scheidet der Pflanzenfresser bekanntlich fast alle Phosphorsäure und allen Kalk auf den Darm aus. Der Harn ist annähernd phosphat- und kalkfrei und bleibt es auch, wenn subkutan Phosphorsäure gegeben wird; auch diese nimmt ihren Weg auf den Darm (Bergmann). Erst bei animalischer Nahrung oder im Hunger wird auch beim Pflanzenfresser ebenso Phosphorsäure und Kalk durch den Harn ausgeschieden wie beim Fleischfresser. Dieser umgekehrt scheidet bei Pflanzenkost Kalk und Phosphorsäure ebenso im Kot aus wie der Pflanzenfresser. Es beruht also die Differenz der Ausscheidungswege nicht auf einem Unterschied in der Konstitution sondern auf einem solchen in der Nahrung (Bertram). Die alkalische Reaktion der Pflanzennahrung ist offenbar nicht die Ursache; denn auch, wenn wie in den obigen Versuchen der Harn des Fleischfressers durch Natronzufuhr sogar alkalisch wird, wird trotzdem nicht mehr Phosphorsäure als sonst durch den Darm entleert. Andererseits aber treibt Kalizufuhr bei ausreichendem Kalkgehalt der Nahrung die Phosphorsäure auch beim Karnivoren in den Kot; wir haben also in dem relativen Kalireichtum der kalkreichen Pflanzenkost die Ursache für den Uebertritt der Phosphorsäure in den Kot zu suchen resp. in der relativen Kaliarmut der kalkarmen animalischen Kost die Ursache für ihren Uebertritt in den Harn. Worin besteht nun der Einfluß des Kalis? Bertram hat in einer mustergiltigen Untersuchung Licht in dies Dunkel gebracht durch den Nachweis, daß die Zufuhr von Kalizitrat nicht nur den Phosphorsäure-, sondern auch den Kalkgehalt des Harns mächtig herabsetzt (in einem Versuch innerhalb von 3 Tagen von 0,5 g auf 0,28 g); diese Wirkung kommt dem Natron

nicht zu (Beckmann). (Die Magnesiaausscheidung wird weder durch Kali- (Bertram) noch durch Natronzufuhr (Beckmann) geändert.) Die Ursache des verschiedenen Einflusses, den Kali einerseits, Natron andererseits auf die Kalkausfuhr im Harn haben, ist nach Bertram die, daß die Kalkphosphatverbindungen der Säfte nicht in kohlensaurem Natron wohl aber in kohlensaurem Kali unlöslich und daher im Harn nicht ausscheidbar sind.

Literatur.

1. C. Raimondi, Ueber die Alkalinität des Blutes und ihre künstlichen Veränderungen in physiologischer und therapeutischer Hinsicht betrachtet. Ann. univers. di medicina e Chirurgia **299**. 3. 1884. Zit. nach Maly Tch. **1884**.
2. S. Salaskin und K. Kowalewsky, Ueber den Ammoniak- und Milchsäuregehalt im Blute und über die Stickstoffverteilung im Harn von Gänsen unter verschiedenen Bedingungen. Zt. phys. Ch. **35**. 552. 1902.
3. A. Freudberg, Ueber den Einfluß von Säuren und Alkalien auf die Alkaleszenz des Blutes. Virch. Arch. **125**. 566. 1891.
4. A. Loewy, Ueber den Einfluß der salinischen Abführmittel auf den Gaswechsel des Menschen. Pflüger's Arch. **43**. 515. 1888.
5. E. Livierato, Ueber die Schwankungen der vom Diabetiker ausgeschiedenen Kohlensäure. Experim. Arch. **25**. 161. 1889.
6. C. Lehmann, Ueber die Wirkung der Alkalien auf den respiratorischen Stoffwechsel. Tagebl. d. Naturf. Vers. Magdeburg. **1884**.
7. F. Chvostek, Der oxydative Stoffwechsel bei Säureintoxikation. Ctb. i. M. **14**. 329. 1893.
8. A. Loewy, Bemerkungen zur Wirkung der Borpräparate auf den Stoffwechsel. Dubois Arch. **1903**. 378.
9. E. Stadelmann, Ueber den Einfluß der Alkalien auf den menschlichen Stoffwechsel. Stuttgart 1890. Enke.
10. E. Rost, Ueber die Wirkung der Borsäure und des Borax auf den tierischen und menschlichen Körper mit besonderer Berücksichtigung ihrer Verwendung zum Konservieren von Nahrungsmitteln. Arb. Kais. Ges. **19**. 1. 1902.
11. M. Rubner, Ueber die Wirkung der Borsäure auf den Stoffwechsel des Menschen. Arb. Kais. Ges. **19**. 70. 1902.
12. J. Seegen, Ueber die Ausscheidung des Stickstoffes der im Körper zersetzten Albuminate. Wiener Sitzungsber. **55**. 2. 1867.
13. M. Höfler, Ueber den Einfluß des Krankenheiler Quellsalzes auf den Stoffwechsel. D. med. W. **1888**. No. 23.
14. Rabuteau et Constant, Des actions des alcalins sur l'organisme. Gaz. hebd. de méd. et de chir. **2**. 7. 1870.
15. Kratschmer, Ueber Zucker und Harnstoffausscheidung beim Diabetes mellitus unter dem Einfluß von Morphium, kohlensaurem und schwefelsaurem Natron. Wiener Sitzungsber. **66**. 1. 1872.
16. Martin Damourette et Hyades, Einige Wirkungen der Alkalien auf den Stoffwechsel. Bull. gén. de thérap. **7**. 441. 1881.
17. Münch, zit. nach Burchard (21).
18. L. Severin, Ueber die Einwirkung des Natriumkarbonats. Inaug.-Diss. Marburg 1868.
19. G. Jawein, Zur Frage über den Einfluß des Natriumkarbonats resp. -Zitrats in großen Dosen gegeben auf den N-Umsatz, sowie auf die Menge neutralen Schwefels

und die Aetherschwefelsäuren des Harns beim gesunden Menschen. Zt. klin. M. **22**. 43. 1893.

20. E. Spilker, Ueber den Einfluß der Alkalien auf den Stoffwechsel mit besonderer Berücksichtigung der Harnsäure. Inaug.-Diss. Berlin 1889.
21. O. Burchard, Ueber den Einfluß des kohlensauren resp. zitronensauren Natrons auf den Stoffwechsel speziell auf die Stickstoffausscheidung. Bei E. Stadelmann (9). S. 3.
22. L. Klemptner, Ueber die Stickstoff- und Harnsäureausscheidung bei Zufuhr von kohlensaurem resp. zitronensaurem Natron. Bei E. Stadelmann (9). S. 37.
23. A. Kozerski, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des kohlensauren Natrons auf den menschlichen Stoffwechsel. Bei E. Stadelmann (9). S. 142.
24. J. Strauß, Ueber die Einwirkung des kohlensauren Kalkes auf den menschlichen Stoffwechsel. Zt. klin. M. **31**. 492. 1896.
25. J. Mayer, Ueber den Einfluß der Natriumsalze auf den Eiweißumsatz im Tierkörper. Zt. klin. M. **3**. 82. 1881.
26. A. Ott, Ueber den Einfluß des Natriumkarbonats und Kalziumkarbonats auf den Eiweißumsatz im Tierkörper. Zt. Biol. **17**. 165. 1881.
27. J. Munk, Ueber das Verhalten des Salmiaks im Organismus. Zt. phys. Ch. **2**. 29. 1878.
28. R. Rosemann, Ueber die Retention von Harnbestandteilen im Körper. Pflüger's Arch. **72**. 467. 1898.
29. M. Kaufmann, Ueber die Einwirkung von Medikamenten auf die Glykosurie des Diabetikers. Zt. klin. M. **48**. 260 u. 436. 1903.
30. Du Fourt, Einfluß der Alkalien auf die Glykogenbildung in der Leber. Arch. exp. méd. **1890**. 424.
31. E. Külz, Beiträge zur Kenntnis des Glykogens. Festschrift der med. Fak. zu Marburg für C. Ludwig. Marburg 1890. S. 69.
32. E. Nebelthau, Zur Glykogenbildung in der Leber. Zt. Biol. **28**. 138. 1891.
33. P. F. Richter, Zur Kenntnis der Wirkungsweise gewisser die Zuckerausscheidung herabsetzender Mittel. Zt. klin. M. **36**. 152. 1898.
34. E. Gans, Ueber den Einfluß von Salzlösungen auf die Umbildung des Glykogens in Zucker. Congr. i. Med. **1896**. S. 449.
35. Ken Taniguti, Ueber den Einfluß der Alkalien auf die Oxydation im Organismus. Virch. Arch. **117**. 581. 1889.
36. Zerner, Ueber die chemischen Bedingungen für die Bildung von Harnsäuresedimenten. Wien. kl. W. **1893**. Nr. 15.
37. Ritter, Ueber die Bedingungen für die Entstehung harnsaurer Sedimente. M. med. W. **1895**. Nr. 8.
38. F. J. Smale, Beiträge zur Kenntnis der Lösungsbedingungen der Harnsäure im Harn. Ctb. Phys. **9**. Nr. 12. 1895.
39. G. Herxheimer, Untersuchungen über die therapeutische Verwendung des Kalkbrotes. B. klin. W. **1897**. Nr. 20.
40. v. Noorden, Zur Behandlung der harnsauren Nierenkonkremente. Congr. i. Med. **1896**. 308.
41. Schreiber und Waldvogel, Beiträge zur Kenntnis der Harnsäureausscheidung unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Experim. Arch. **42**. 69. 1899.
42. W. His jun., Die Ausscheidung von Harnsäure im Urin der Gichtkranken mit besonderer Berücksichtigung der Anfallszeiten und bestimmter Behandlungsmethoden. D. Arch. med. **65**. 156. 1900.

43. A. Heffter, Die Ausscheidung des Schwefels im Harn. Pflüger's Arch. **38**. 476. 1886.
44. B. Laquer, Ueber die Ausscheidungsverhältnisse der Alloxurkörper im Harn von Gesunden und Kranken. Congr. i. Med. **1896**. 333.
45. C. v. Noorden, Ausnutzung der Nahrung bei Magenkranken. Zt. klin. M. **17**. 137, 452, 514. 1890.
46. Gorsky, Ueber den Einfluß des Lithiumkarbonats auf den Stoffwechsel des Gesunden. Nach Ctb. med. Wiss. **1890**. 27.
47. R. Hagentorn, Ueber den Einfluß des kohlensauren und zitronensauren Natrons auf die Ausscheidung der Säuren im Harn. Bei Stadelmann (9). 91.
48. Kast, Ueber die antiseptischen Leistungen des Magensaftes. Festschr. z. Eröffn. d. neuen Hamburger Krankenhauses. 1889.
49. V. Ludwig, Ueber den Einfluß des Karlsbader Wassers auf den Stoffwechsel. Ctb. i. Med. **1896**. 1153 u. 1176.
50. A. Herrmann, Ueber die Abhängigkeit der Harnsäureausscheidung von Nahrungs- und Genußmitteln mit Rücksicht auf die Gicht. D. Arch. med. **43**. 273. 1888.
51. R. H. Chittenden und G. W. Cummins, Einfluß einiger organischer und anorganischer Substanzen auf den Gaswechsel. Zit. nach Maly Tch. **17**. 342. 1887.
52. H. Leber, Zur Physiologie und Pathologie der Harnsäureausscheidung beim Menschen. B. klin. W. **1897**. 44.
53. Fr. Walter, Ueber die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus. Experim. Arch. **7**. 148. 1877.
54. Coranda, Ueber das Verhalten des Ammoniaks im menschlichen Organismus. Experim. Arch. **12**. 76. 1880.
55. Hallervorden, Ueber das Verhalten des Ammoniaks im Organismus und seine Beziehung zur Harnstoffbildung. Experim. Arch. **10**. 125. 1878.
56. A. Auerbach, Zur Kenntnis der Ausscheidung des Phenols aus dem Tierkörper. Virch. Arch. **77**. 226. 1879.
57. E. Münzer, Der Stoffwechsel des Menschen bei akuter P-Vergiftung. D. Arch. Med. **52**. 199. 1894.
58. O. Minkowski, Die Gicht. Wien 1903.
59. G. Rosenfeld, Grundzüge der Behandlung der harnsauren Diathese. Congr. i. Med. **18**. 96. 319.
60. E. Pfeiffer, Die Gicht und ihre erfolgreiche Behandlung. Wiesbaden 1891.
61. L. Vogel, in v. Noorden's Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel. Berlin 1894. Heft 2.
62. F. Levison, Die Harnsäurediathese. Berlin 1893.
63. Biesenthal und Schmidt, Piperazin bei Gicht und Steinleiden. B. klin. W. **1891**. 1224.
64. G. Klemperer und Zeißig, bei Klemperer: Untersuchungen über Gicht und harnsaure Nierensteine. Berlin 1896.
65. A. Magnus-Levy, Die Oxybuttersäure und ihre Beziehungen zum Coma diabeticum. **42**. 149. 1899.
66. G. Bunge, Ueber die Bedeutung des Kochsalzes und das Verhalten der Kalisalze im menschlichen Organismus. Zt. Biol. **9**. 104. 1873.
67. C. Gäthgens, Ueber Ammoniakausscheidung. Zt. phys. Ch. **4**. 36. 1880.
68. J. Kurtz, Ueber die Entziehung von Alkalien aus dem Tierkörper. Inaug.-Diss. Dorpat 1874.
69. T. Reinson, Untersuchungen über die Ausscheidung des Kali und Natron. Inaug.-Diss. Dorpat 1864.

70. Katsuyama, Ueber den Einfluß des Thein auf die Ausscheidung von Alkalien im Harn. Zt. phys. Ch. **28**. 587. 1899. — Derselbe, Ueber den Einfluß einiger harntreibender Mittel auf die Ausscheidung von Alkalien im Harn. Zt. phys. Ch. **32**. 235. 1901.
71. Riesell, Ueber die P_2O_5-Ausscheidung im Harn bei Einnahme von kohlensaurem Kalk. Hoppe-Seyler med.-chem. Unters. **3**. 319. 1868.
72. E. Lehmann, Zur Wirkung des kohlensauren Kalkes und der kohlensauren Magnesia. B. klin. W. **1882**. 320.
73. Bertram, Ausscheidung der Phosphorsäure bei den Pflanzenfressern. Zt. Biol. **14**. 335. 1878.
74. Tereg und Arnold, Das Verhalten der Kalziumphosphate im Organismus des Fleischfressers. Pflüger's Arch. **32**. 122. 1883.
75. Bergmann, Ueber die Ausscheidungswege der Phosphorsäure beim Fleisch- und Pflanzenfresser. Experim. Arch. **47**. 77. 1902.
76. M. Wasbutzki, Ueber den Einfluß von Magengärungen auf die Fäulnisvorgänge im Darmkanal. Experim. Arch. **26**. 133. 1889.
77. C. E. Simon, The modern aspect of indicanuria with special reference to the relation between indican and the acidity of the gastric juice. Ref. Clb. kl. Med. **17**. 203. 1896.
78. Biernatzki, Ueber die Darmfäulnis bei Nierenentzündung und bei Ikterus. Arch. klin. M. **49**. 87. 1891.
79. Schmitz, Zur Kenntnis der Darmfäulnis. Zt. phys. Ch. **17**. 401. 1892.
80. D. Gerhardt, Zur Lehre von der Achylia gastrica. B. klin. W. **1898**. 765.
81. H. Strauß, Resorption und Stoffwechsel bei Achylia gastrica. Zt. klin. M. **41**. 280. 1900.
82. Hofmann, Stoffwechseluntersuchungen nach totaler Magenresektion. M. med. W. **1898**. 560.
83. C. Schlatter, Weitere Mitteilungen über einen Fall von totaler Magenexstirpation beim Menschen. Grenzg. **3**. 561. 1898.
84. D. Gerhardt, Ueber Darmfäulnis. Ergebn. Phys. III. **1**. 107. 1904.
85. v. Tabora, Grenzwerte der Eiweißausnutzung bei Störungen der Magensaftsekretion. Zt. klin. M. **58**. 461. 1904. — Derselbe, Ueber die Beziehungen zwischen Magensaftsekretion und Darmfäulnis. D. Arch. Med. **87**. 254. 1906.

IV. Borsäure und Borax.

Die bisher bekannten Wirkungen dieser Gruppe sind denen der Alkalien so ähnlich, daß es geboten erscheint, sie dieser Gruppe unmittelbar anzuschließen. Die Berechtigung Borsäure und Borax gemeinschaftlich zu besprechen leitet sich aus der Geringfügigkeit der „Säureeigenschaften" der Borsäure ab, die sich z. B. darin äußert, daß auch nach Zufuhr großer Dosen die NH_3-Ausscheidung im Harn kaum zunimmt (Rost).

Die Borpräparate wurden gerade in den letzten Jahren wegen der vielfachen Verwendung, die sie zur Konservierung von Nahrungsmitteln finden, Gegenstand eingehender Untersuchungen. Rubner (1) hat ihren Einfluß auf den Gaswechsel mittelst des großen Kalorimeters untersucht. Veranlassung dazu gab die Beobachtung von E. Rost (2),

wonach die Borpräparate beim Menschen einen starken Gewichtssturz herbeiführen sollten. Diese Wirkung ist, wie bereits S. Weber (3) ausgeführt hat, keineswegs die Regel. So verlor in einem sehr exakten Selbstversuch R. O. Neumann (4) zwar während der ersten sieben Tage der Boraxperiode 1200 g an Gewicht, während der letzten drei Tage nahm er aber 500 g zu und während der zweiten Borperiode änderte sich sein Gewicht überhaupt nicht. Auch die Versuche am Hund ergaben Gewichtsabnahme keineswegs als regelmäßigen Befund [R. H. Chittenden und W. F. Gieß (5), Rost (2)]. Rubner hat beim Menschen in seinen beiden Versuchsreihen mit Aufnahme von täglich 3 g Borax Steigerung des Fettumsatzes festgestellt; diese Steigerungen waren aber, wie A. Loewy (6) bemerkt, wesentlich geringer als man aus den von Rost beobachteten Gewichtsabnahmen hätte schließen sollen. Ferner war die Steigerung der Zersetzung in den beiden Versuchen sehr verschieden groß: im einen betrug sie 29, im andern nur 10%. Loewy hat im Anschluß hieran entsprechende Versuche an Hunden ausgeführt, und zwar an je einem normalen und einem kastrierten. Bestimmt wurde der Ruhegaswechsel mit der Zuntz-Geppert'schen Methode am nüchternen Tier. Das eine hatte 17, das andere 11 Tage lang täglich 3 g Bor erhalten. Die Wirkung beim kastrierten Tier bestand in einer Steigerung des Gaswechsels um 40%, beim anderen Tier trat eine Aenderung des Gaswechsels überhaupt nicht ein, obzwar dieser untersucht wurde, nachdem das Tier wesentlich länger dem Einfluß von Bor ausgesetzt worden war als das kastrierte. Aus der Betrachtung dieser Versuche geht jedenfalls soviel hervor, daß die Wirkung keine konstante ist sondern sehr von der individuellen Disposition abhängt. Daß sie weiter nicht für das Bor spezifisch vielmehr einfache Alkali- oder gar Salzwirkung ist, scheint sich aus dem Vergleich mit dem bereits oben S. 676 erwähnten Versuch Loewy's zu ergeben, wonach die kastrierte Hündin auch nach Aufnahme von täglich 3 g Soda 12 Tage hintereinander eine Steigerung des Gaswechsels um 30% also um annähernd ebensoviel wie nach Bor aufwies.

Wie die der Alkalien so ist auch die Wirkung des Bors auf den Eiweißstoffwechsel außerordentlich häufig Gegenstand der Untersuchung gewesen und zwar offenbar aus den gleichen Gründen, weil es nämlich nicht gelang zu untereinander übereinstimmenden Ergebnissen zu gelangen. Beim Menschen fand T. Forster (7), daß 3 g Borsäure per Tag gegeben die Nahrungsresorption herabsetzen und die Harnstoffausscheidung wenn auch sehr wenig vermindern. Die Herabsetzung der Resorption tritt schon bei Zusatz von nur 0,5 g Borsäure zur Tagesnahrung in die Erscheinung. Bestätigung fand diese Beobachtung durch die Versuche von A. Heffter (8), Rost und Rubner. Durch besonders eingehende Versuche mit variierter Anordnung hat Rost feststellen können, daß diese verminderte Ausnutzung, die offenbar Folge einer, öfters sogar zu Diarrhoe führenden, gesteigerten Peristaltik ist, sich auf

die ersten Stunden nach der Nahrungsaufnahme erstreckt. In Uebereinstimmung mit Forster fanden auch Tunnicliffe und O. Rosenheim (9) sowie Neumann (4), ersterer bei Kindern, letzterer im Selbstversuch, daß mäßige Gaben den Eiweißstoffwechsel nicht steigern. Bei Neumann trat sogar eher etwas weniger Stickstoff im Harn aus. In den ausgedehnten Untersuchungen Rost's an verschiedenen Individuen bestand teils Stickstoffgleichgewicht teils sogar Ansatz. Im allgemeinen schwankten die Zahlen stark auf und ab namentlich auch an einzelnen Tagen, was, wie oben erwähnt, auch unter dem Einfluß von Alkalien auffällig oft beobachtet wurde.

Versuche an Hunden wurden angestellt von M. Gruber (10), Chittenden und Gieß sowie Rost. Gruber folgerte aus seinen sauberen Versuchen, daß große Dosen annähernd wie entsprechende Kochsalzgaben den Eiweißumsatz steigern; Ursache ist offenbar wie dort Wasserentziehung. Chittenden und Gieß fanden das Stickstoffgleichgewicht durch mäßige Gaben, die also nicht genügen Salzwirkung zu entfalten, ungestört. Rost's Versuche schließlich ergaben kein konstantes Resultat. Alles in allem scheint also Borsäure bezw. Borax abgesehen von der resorptionsvermindernden Wirkung den Eiweißumsatz nicht irgend spezifisch zu beeinflussen sondern ebenso zu wirken wie die Neutralsalze: bei Wasserentziehung (durch Diurese) steigernd, im andern Fall überhaupt nicht oder sogar leicht herabsetzend.

Literatur.

1. M. Rubner, Ueber die Wirkung der Borsäure auf den Stoffwechsel des Menschen. Arb. Kais. Ges. **19**. 70. 1902.
2. E. Rost, Ueber die Wirkung der Borsäure uud des Borax auf den tierischen und menschlichen Körper mit besonderer Berücksichtigung ihrer Verwendung zum Konservieren von Nahrungsmitteln. Ebendas. **19**. 1. 1902.
3. S. Weber, Ueber die Beeinflussung des Stoffwechsels durch einige pharmakologisch wichtige Stoffe. Ergebn. Phys. III. **1**. 233. 1904.
4. R. O. Neumann, Ueber den Einfluß des Borax auf den Stoffwechsel des Menschen. Arb. Kais. Ges. **19**. 89. 1902.
5. R. H. Chittenden und W. F. Gieß, The influence of borax and boric acid upon nutrition with special reference to proteid metabolism. Am. journ. phys. **1**. 1. 1898.
6. A. Loewy, Bemerkungen zur Wirkung der Borpräparate auf den Stoffwechsel. Verh. Phys. Ges. **1902**. 45.
7. T. Forster, Ueber die Verwendbarkeit der Borsäure zur Konservierung von Nahrungsmitteln. Arch. Hyg. **2**. 75. 1884.
8. A. Heffter, Ueber den Einfluß der Borsäure auf die Ausnutzung der Nahrung. Arb. Kais. Ges. **19**. 1902.
9. F. W. Tunnicliffe u. O. Rosenheim, On the influence of boric acid and borax upon the general metabolism of children. Journ. hyg. **1**. 168. 1901.
10. M. Gruber, Ueber den Einfluß des Borax auf die Eiweißzersetzung im Organismus. Zt. Biol. **16**. 198. 1880.

V. Gifte, die für Sauerstoffmangel charakteristische Symptome hervorrufen.

Die Lebensvorgänge der Tiere mit Ausnahme der Anaeroben vollziehen sich in der Norm im wesentlichen auf Kosten oxydativer Vorgänge. Wird die Sauerstoffzufuhr gehemmt, so treten gewisse Aenderungen ein, die sich verschieden verhalten je nach dem Grad der Sauerstoffabsperrung: ist diese nur eine relativ geringfügige aber anhaltende, wie z. B. beim Aufenthalt im Hochgebirge, so kommt es zu einer Neubildung von roten Blutkörperchen und Hämoglobin [Lit. vergl. bei F. Miescher (1), O. Cohnheim (2) und N. Zuntz, A. Loewy, F. Müller und W. Caspary (3) S. 172]; gleichzeitig nimmt die Größe des Gaswechsels in der Regel zu [vergl. außer den genannten auch A. Jaquet und R. Stähelin (4)] und es findet Eiweißansatz statt. All diese Erscheinungen sind wahrscheinlich Folgen einer Ueberkompensation [Miescher (5)]. Bei Rückkehr in die Ebene gehen sie nur teilweise sogleich zurück (Jaquet und Stähelin u. a.); bestand vorher Anämie, so scheint die durch den Höhenaufenthalt bewirkte Anregung der blutbildenden Organe dauernd bestehen zu bleiben [Miescher (6)]. Ganz anders gestalten sich die im einzelnen weiter unten zu besprechenden Verhältnisse bei starker Sauerstoffentziehung, wie sie in meist kurzdauernden Versuchen eingeleitet wurde: hier können sich die Lebensvorgänge zunächst eine Zeitlang mit Hilfe des im Organismus vorrätigen Sauerstoffs noch in normalem Ausmaß aber nicht in normaler Art vollziehen; vielmehr entspricht diese dem Modus der Umsetzungen beim Anaeroben, der Umsatz besteht also im wesentlichen wahrscheinlich aus Spaltungen. Sehr wahrscheinlich kommt eine partielle, d. i. lokal beschränkte Anaerobiose auch in der Norm vor, wie wenn z. B. bei jeder besonderen Inanspruchnahme eines Organs mindestens vorübergehend an anderen Stellen des Organismus relativer Sauerstoffmangel herrscht.

Die Gifte nun, die die Sauerstoffaufnahme herabsetzen, können dies auf verschiedene Art bewerkstelligen.

I. Sie stören die ausreichende Sauerstoffzufuhr zu den Geweben:

a) durch chemische Aenderung der roten Blutkörperchen und ihrer Funktion; dahin gehören die Blutgifte, von denen das Kohlenoxyd einerseits, die sämtlichen anderen andererseits aus praktischen Gründen gesondert besprochen werden sollen;

b) durch Beeinflussung der die normale Sauerstoffversorgung des Blutes garantierenden Apparate als Atmung und Kreislauf: dahin gehören u. a. die Narkotika in bestimmten Wirkungsgraden, das Kurare bei Ausschluß künstlicher Atmung und viele andere;

c) durch Steigerung des Umfangs des Verbrauchs bei normal bleibender O_2-Zufuhr, Herstellung relativen Sauerstoffmangels. Dahin gehören z. B. die Krampfgifte wie Strychnin.

II. Sie setzen die Oxydationsfähigkeit der Gewebe selbst herab durch direkte Beeinflussung derselben. Dahin gehört in erster Linie die Blausäure. Bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich, wie im einzelnen noch näher zu begründen sein wird, ist der gleiche Wirkungsmodus bei Phosphor, Arsen und mindestens einzelnen Schwermetallen: als Eisen, Arsen, Quecksilber, Antimon[1]); wenigstens sind bei Vergiftung mit all diesen Substanzen manche chemische Symptome der Vergiftung denen bei O_2-Mangel sehr ähnlich, ohne daß sich Anhaltspunkte dafür ergeben hätten, daß die Größe oder Art der Sauerstoffzufuhr zu den Zellen wesentlich geändert wäre. Diese Aehnlichkeit dokumentiert sich darin, daß kleine Gaben des Phosphors und anderer oben genannter Stoffe — soweit sie untersucht sind — annähernd den gleichen bereits genannten Symptomenkomplex herbeiführen wie geringgradiger Sauerstoffmangel (Höhenaufenthalt), toxische wie hochgradige Asphyxie.

Literatur.

1. F. Miescher, Ueber die Beziehungen zwischen Meereshöhe und Beschaffenheit des Blutes. a) Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte. **1893**. 809 und b) Histochemische und physiologische Arbeiten. Leipzig 1897. II. 328.
2. O. Cohnheim, Physiologie des Alpinismus. Ergeb. Phys. **2**. 1. 612. 1903.
3. N. Zuntz, A. Loewy, F. Müller, W. Caspary, Höhenklima und Bergwanderungen in ihrer Wirkung auf den Menschen. Bong u. Co. Berlin etc. 1906. 172 ff.
4. A. Jaquet und R. Stähelin, Stoffwechselversuch im Hochgebirge. Experim. Arch. **46**. 274. 1901.
5. F. Miescher, loc. cit. (1 b.) S. 351 ff.
6. F. Miescher, loc. cit. (1 b.) S. 337.

A. Blutgifte.

1. Kohlenoxyd.

Wesentlich für die Kohlenoxydvergiftung ist bekanntlich die Eigenschaft des CO mit Hämoglobin eine feste Verbindung einzugehen, sodaß dieses seine Funktion als Sauerstoffüberträger zu wirken je nach dem Grade der Vergiftung nicht mehr oder nicht mehr vollständig ausüben kann; sehr exakte Untersuchungen von J. Bohr (1), F. Bock (2), G. Hüfner (3), T. Haldane (4), Gréhant (5) u. a. haben kennen gelehrt,

---

1) Von organischen Substanzen gehören in diese Kategorie von Giften wahrscheinlich auch das Pulegonöl, das dem Phosphor fast analog wirkt, und die chlorierten Glieder der Narkotika wie Chloroform bei innerlicher bezw. subkutaner Anwendung und Chloralhydrat, deren Wirkungen aber im Zusammenhang mit der der Narkotika besprochen werden. Ob auch die Antiseptika, Phenol, Salizylsäure und ihre Derivate hierher gerechnet werden dürfen, läßt sich nach dem, was wir bisher über ihre Wirkung wissen, noch nicht aussagen. Das wenige, was wir über die Stoffwechselwirkungen des Cantharidins wissen, ließ es vorteilhaft erscheinen, dies Gift im Anschluß an gewisse Metalle zu behandeln.

wie im einzelnen bei gleichzeitiger Gegenwart von Sauerstoff und von CO in verschiedenen Mengenverhältnissen die Verteilung auf das Hämoglobin sich vollzieht. Die Frage, ob es sich bei der Kohlenoxydvergiftung ausschließlich um die Folge unzureichender Sauerstoffzufuhr zu den Geweben handelt, oder ob dem CO außerdem noch Giftwirkungen zukommen, ist vielfach diskutiert. Die Mehrzahl der Autoren, darunter besonders A. Fränkel (6), F. Hoppe-Seyler (7), A. Loewy und N. Zuntz (8), J. Haldane (9), A. Kunkel (10), A. Mosso (11) und Wachholtz (12) neigen der ersteren Anschauung zu, namentlich auf Grund der Beobachtung, daß O_2-Zufuhr die Störungen rasch beseitigt [W. Kühne (22), Haldane (23), Gréhant (24), vergl. Zuntz-Loewy (8)] und hämoglobinfreie Tiere wie Insekten ohne Schaden CO vertragen; andere Forscher wie Linossier (13), J. Geppert (14) und T. W. Runeberg (15) halten an der Annahme von dem Sauerstoffmangel unabhängiger Wirkungen fest, von anderen Gründen abgesehen namentlich mit Rücksicht auf das Auftreten eigenartiger Nachkrankheiten im Anschluß an die Vergiftung beim Menschen [E. Becker (16), Rendu (17), P. Stolper (18), Panski (19), Runeberg (15), M. Sibelius (21)]. Die Richtigkeit dieser Annahme zu beweisen ist schwer, da es, wie bereits Loewy und Zuntz betonen, kaum möglich ist Sauerstoffmangel, wie er bei Atmung von Luft, der in langsamer Progression CO sich beimischt (20), zustande kommt, anderweitig experimentell zu erzeugen.

a) Die Blutgase.

Die Blutgase bei Kohlenoxydvergiftung wurden von F. Bock (2), sowie von Saiki und Wakayama (25) am Tier untersucht. Die folgende Tabelle gibt die Ergebnisse der Bestimmungen der letzteren Forscher wieder:

Tier	Zustand	CO_2 Volumenproz.	O_2 Volumenproz.	Tier	Zustand	CO_2 Volumenproz.	O_2 Volumenproz.
Kaninchen	normal	30,00	12,64	Hund	normal	30—40	20
„	CO-Verg.	9,26	4,74	„	CO-Verg.	16,75	6,26
„	„	8,63	5,62	„	„	16,59	6,2
„	„	7,23	5,55	„	„	3,22	2,01
„	„	5,21	7,62				

Daß der Gehalt des Blutes an auspumpbarem O_2 abnimmt, ist nach dem, was wir oben über den Wirkungsmodus des CO gesagt haben, selbstverständlich und ebenso, daß der Grad der Abnahme in verschiedenen Vergiftungszuständen ein ganz verschiedner ist. Einer besonderen Erklärung dagegen bedarf das Verhalten der Kohlensäure. Auch ihre Menge im Blut nimmt nach Ausweis der Tabelle regelmäßig und vielfach beträchtlich ab. Als Ursache für diese Verminderung der Kohlensäure kommen verschiedene Möglichkeiten in Betracht:

1. Minderbildung vielleicht infolge einer Gewebevergiftung, die die Oxydationen hemmt. Als alleinige oder auch nur wesentliche Ursache der Kohlensäureverminderung im Blut müssen wir dies Moment aus-

schließen, da, wie bereits H. Meyer (27) vor Jahren überzeugend dargetan hat, selbst eine sehr starke Herabsetzung der CO_2-Bildung nur ein ganz allmähliches und geringfügiges Sinken der Blutkohlensäure bewirken kann.

2. Vermehrte Blutlüftung infolge verstärkter Atmung. Die Atmung verhält sich aber bei Kohlenoxydvergiftung entgegengesetzt einer solchen, die eventuell eine reichliche Abgabe von CO_2 vom Blut an die Außenluft gewährleisten könnte. Abgesehen davon spricht gegen eine in Betracht kommende Beteiligung dieses Momentes die Tatsache, daß das Blut zu den Gasanalysen erst längere Zeit nach der Vergiftung entnommen wurde, als wann schon nach den alten Versuchen A. Ewald's (28) der normale Kohlensäuregehalt des Blutes längst sich wiederhergestellt hat.

3. Herabgesetzte Alkaleszenz des Blutes. Sie stellt bekanntlich in weitaus der Mehrzahl der Fälle von Kohlensäureverminderung im Blute die maßgebende Ursache dar. Daß wir es auch im Fall der CO-Vergiftung mindestens der Hauptsache nach mit einer Folge von Blutsäuerung zu tun haben, geht aus verschiedenem hervor: erstlich wurde Abnahme der Blutalkaleszenz titrimetrisch nachgewiesen [Araki (29)], ferner stellten Saito und Katsuyama (30) fest, daß bei Hühnern während der CO-Vergiftung der Gehalt des Blutes an Fleischmilchsäure beträchtlich ansteigt, nämlich von im Mittel 0,0269 % auf 0,1227 %[1]).

Die Tatsache, daß auch beim Hund, der auf Säuredarreichung gemeinhin nur mit geringer Abnahme des Blutkohlensäuregehalts reagiert [Fr. Walter (31)], letzterer so tief absinkt, ist kein Beweis gegen die vertretene Auffassung, daß die Ursache Säuerung sei; es mag ein anderes sein ob Säure per os gegeben wird oder im Organismus entsteht, in welch letzterem Fall sie sich vielleicht in loco mit fixem Alkali verbindet, bevor es zur Ammoniakabsättigung kommen kann; sinkt doch auch beim Hund bei direkter Einführung sauer reagierender Körper ins Blut die Kohlensäure beträchtlich ab [K. Spiro (32)].

Die nächste Frage ist die nach der Ursache der Blutsäuerung. In erster Linie ist hier ein event. Einfluß des Sauerstoffmangels auf die Blutalkaleszenz zu prüfen.

Versuche hierüber liegen vor von Galeotti (33), von Mosso und G. Marro (34) sowie von Loewy und Zuntz. Galeotti fand bei sich und anderen nach mehrtägigem Aufenthalt auf dem Monte Rosa eine Abnahme der Blutalkaleszenz um etwa 40 % (!). Eine allerdings geringere Abnahme konnte er bei Tieren, die eine Reihe von Stunden ein sauerstoffarmes Gasgemisch geatmet hatten, feststellen. Entsprechend fanden Mosso und Marro bei solchen Tieren eine Minderung des Kohlensäuregehaltes im Blute.

---

1) Damit ist natürlich nicht gesagt, daß nicht noch andere Säuren in vermehrter Menge im Blut kreisen. Wahrscheinlich ist dies zum mindesten für die aus dem Eiweißzerfall (s. u.) resultierende Schwefel- und Phosphorsäure, da der Eiweißzerfall vermehrt ist (s. u.)

Darnach darf es als gesichert gelten, daß die Ursache der Herabsetzung der Blutalkaleszenz bei CO-Vergiftung[1]) mangelhafte Sauerstoffzufuhr ist, da solche zu einer dem Grad nach wohl jeweilen vom O_2-Bedürfnis der Zellen abhängigen Säuerung des Organismus führt.

b) Der Gaswechsel.

Die Frage, ob und in welcher Weise die Verbrennungsprozesse durch Kohlenoxyd spezifisch beeinflußt werden oder ob es sich lediglich um die Folgen des Sauerstoffmangels handelt, ist im Tierexperiment schwer zu entscheiden; denn es ist kaum möglich, quantitativ völlig vergleichbare Versuche über die Wirkung des durch Kohlenoxyd und auf anderem Wege eingeleiteten O_2-Mangels anzustellen. So haben wir uns fürs erste mit der Prüfung zu begnügen, ob zwischen der Gaswechselwirkung des CO und der z. B. durch Luft(O_2)verdünnung hergestellten O_2-Armut gewisse Parallelen existieren.

Im Gegensatz zu der großen Zahl der Untersuchungen über die Folgen der verminderten Sauerstoffzufuhr für den Gaswechsel [vergl. Lit. bei Loewy (37), P. v. Terray (45), Speck (35) und Jaquet (36)] ist die Zahl der Beobachtungen über den Gaswechsel bei CO-Zufuhr sehr gering. J. Bock (39) fand mittelst einer besonderen Untersuchungsmethodik, daß beim Hund, dessen Einatmungsluft 0,2 % CO beigemischt war, also in einer Konzentration, bei der sich weniger als die Hälfte des Hb. nur noch mit O_2 sättigt, die Sauerstoffaufnahme annähernd unverändert blieb, während die CO_2-Ausscheidung beträchtlich zunahm. Das gleiche Verhältnis wurde bei gewissen Graden auf andere Weise verminderter O_2-Zufuhr u. a. von Loewy beobachtet. Ansteigen der CO_2-Ausscheidung im Tierexperiment fand u. a. v. Terray. Die Tatsache, daß die O_2-Aufnahme bei gewissen Vergiftungsgraden unverändert bleibt, kann wohl nur so aufgefaßt werden, daß die quantitativ stark beeinträchtigte Funktion des Hämoglobins kompensiert wird durch tiefere Atmung, die denn auch sowohl bei durch CO als anderweitig herbeigeführtem O_2-Mangel regelmäßig eintritt. Natürlich hält diese Kompensation wie bei anderweitiger O_2-Absperrung auch hier nur bei einem gewissen Grad der O_2-Verarmung vor, und so wurde denn auch bei sehr hochgradigen Vergiftungen von Desplats (40) Sinken der O_2-Aufnahme beobachtet. Uebrigens kann das Gleichbleiben der O_2-Aufnahme trotz gesteigerter Atembewegungen an sich schon ein relatives Absinken der O_2-Aufnahme bedeuten, welchem bei hochgradiger Vergiftung, wie wir sahen, auch ein absolutes sich anschließen kann. Ursache ist zweifellos eine Störung der Oxydationsenergie der Gewebe infolge hochgradigen Sauerstoffmangels.

1) Möglicherweise ist der narkoseartige Zustand Leuchtgasvergifteter mitunter im wesentlichen durch diese Säuerung bedingt und vielleicht durch Natronzufuhr günstig zu beeinflussen, obwohl sich auch eine spezifische Schädigung der Gehirnzentren infolge des oft lange dauernden Sauerstoffmangels als solcher ursächlich nicht ausschließen läßt.

Die Tatsache, daß die CO_2-Exkretion steigt, kann verschiedene Gründe haben. Zunächst haben wir darin, daß sie nicht sinkt, einen analogen Fall zu den vielfachen Untersuchungen, in denen sich herausstellte, daß selbst bei völligem O_2-Mangel die CO_2-Bildung mindestens eine Zeitlang unverändert bleibt, allerdings wahrscheinlich als Endprodukt eines andersartigen Zerfalls als des bei normaler O_2-Versorgung. Auch im vorliegenden Fall haben wir wohl Grund anzunehmen, daß die CO_2-Bildung nicht geringer sei als in der Norm; eher ist sie infolge der erhöhten Atmungstätigkeit gesteigert. Allein auf diese übrigens nur wahrscheinliche nicht sichere Steigerung der CO_2-Bildung ist aber die Steigerung der Exkretion nicht zurückzuführen. Vielmehr ist hieran wohl vermehrte Blutlüftung infolge der vertieften Atmung beteiligt, ferner Austreibung aus ihrer chemischen Bindung im Blut infolge des Auftretens stärkerer Säuren (s. o.).

Wir haben also zu schließen, daß der Gaswechsel bei CO-Vergiftung annähernd analog wie bei auf anderem Weg erzeugtem reinem O_2-Mangel verläuft. Bei einem gewissen Grade der Vergiftung ist die Größe der Zersetzung gleich der normalen, eher sogar infolge gesteigerter Muskeltätigkeit gesteigert. Bei höheren Vergiftungsgraden wird sie eingeschränkt. Die Art der Zersetzung ist allerdings eine völlig abweichende nämlich eine anaerobiotische.

c) Der Eiweissumsatz.

Beim Menschen ist die Stickstoffausscheidung und zwar meist erst nach Ablauf der Vergiftung also am zweiten oder auch dritten Tag darnach beträchtlich erhöht [G. Marthen (42), E. Münzer und Palma (43)]; das gleiche Verhalten beobachteten Jeanneret (44) und A. Fränkel (45) bei Hunden und zwar ist die Steigerung des Stickstoffumsatzes bei hungernden Tieren viel mehr (50 %) gesteigert als bei gefütterten (15 %).

Die Tabelle gibt den Versuch Jeanneret's wieder:

Tag	von 7 Uhr abds. bis 7 Uhr morg. Harnmenge	+ U	7—12½ Menge	+ U	12½—7 Menge	+ U	24 Stunden Menge	+ U
1.	110	7,3	130	3,2	90	2,7	320	13,2
2.	126	8,1	186	3,2	95	2,5	407	13,8
3.	105	8,0	153	3,1	65	2,9	323	13,9
4.	115	8,2	130	3,0	75	2,5	319	13,8
5.[1]	116	9,0	**140**	**2,8**	**220**	**4,6**	**476**	**16,4**

Die Ursache des gesteigerten Eiweißumsatzes ist zweifellos der Sauerstoffmangel, da dabei die Verhältnisse völlig analog liegen (vergl. Lit. bei Speck).

Was ist aber die Ursache der vermehrten Stickstoffausscheidung bei Sauerstoffmangel?

1) Vergiftung mit CO von 7—12½ Uhr.

Die Anschauung, daß es die gesteigerte Diurese sei [H. Eichhorst (46)] haben Fränkel (47) sowie F. Pentzoldt und P. Fleischer (48) mit dem Hinweis darauf widerlegt, daß die Stickstoffsteigerung oft erst nach Ablauf der Diurese einsetze. Gegenbeweis ist auch die ganz verschiedene Beeinflussung der Größe der N-Ausscheidung durch Nahrung bezw. Hunger. Demnach handelt es sich um einen vermehrten Zerfall, der übrigens häufig durch nachträgliche Retention wieder ausgeglichen wird (Pentzoldt und Fleischer). Dieser Mehrzerfall könnte primär sein, Folge direkter Schädigung des Eiweißes infolge Sauerstoffmangels, oder sekundär, Folge einer etwaigen Verbrauchshemmung N-freier Stoffe. Letztere Möglichkeit entfällt; denn in diesem Fall müßte bereits während der Vergiftung mehr Harnstoff ausgeschieden werden; denn wie namentlich Speck erst neuerdings wieder unter Berücksichtigung des einschlägigen Materials überzeugend dargetan hat, wird der bei der Oxydation von Eiweiß entstehende Harnstoff außerordentlich rasch ausgeschieden. Will man aber annehmen, daß während der Vergiftung nur der N-freie Eiweissanteil verbrannt wird, so hat man nicht die Berechtigung dem Organismus das Vermögen Fett und Kohlehydrat zu verbrennen, abzusprechen. Demnach haben wir übrigens im Anschluß an die herrschende Meinung, die völlig auf den geradezu klassischen Darlegungen Fränkel's und F. Miescher's (49) [vergl. Speck] fußt, in der gesteigerten Stickstoffausscheidung den Ausdruck für eine primäre Schädigung des Zelleiweißes zu sehen, das infolge des O_2-Mangels gespalten wird und zerfällt und zwar zunächst in nicht ausscheidbare Bruchstücke. Die Oxydation zu Harnstoff hat erst nachträglich bei Bedarf des Organismus an Brennmaterial und bei O_2-Zutritt statt. Darüber daß bei O_2-Mangel in der Tat die wahrscheinlich fermentative Spaltung von Eiweiß in exzessivem Maße sich vollzieht, haben ja im Anschluß an Miescher's[1]), Gautier's (51) und E. Salkowski's (52) Untersuchungen in neuerer Zeit Versuche über Selbstverdauung von Organen oft genug belehrt [vergl. hierzu Speck, v. Terray, M. Jacoby (53)].

Was ist die Ursache des Unterschieds in der Größe der Stickstoffmehrausscheidung bei Hunger und bei gefüttertem Zustand? Da die Respirationsmuskeln bei O_2-Mangel in gesteigertem Maße arbeiten, wird beim Hungertier wie immer bei der Arbeit zum Teil Eiweiß zur Bestreitung der Arbeit und Wärme herangezogen. Dieser Anteil addiert sich zu dem infolge O_2-Mangels gespaltenen. Möglicherweise kommt hinzu, daß infolge Gegenwart von N-freiem Material beim gefütterten Tier sich eine partielle Resynthese der Eiweißspaltprodukte mit diesen vollzieht.

1) Miescher (50) hat meines Wissens als Erster den Ausdruck „Selbstverzehrung" benutzt und die wahre Bedeutung und Abgrenzung des Wirkungsbereiches der fermentativen Spaltvorgänge im Tierkörper besser erkannt und schärfer präzisiert als irgend einer seiner Nachfolger auf diesem Gebiet.

d) Die N-Verteilung im Harn.

In einem schweren Fall von CO-Vergiftung des Menschen fanden Münzer und Palma (43) nur eine sehr geringfügige Steigerung des Ammoniaks — von Araki (54) auch im Tierversuch festgestellt — dagegen eine ganz ungewöhnlich hohe Harnsäureausscheidung, nämlich von 3 g (!), die am nächsten Tag wieder einer normalen Ausscheidung wich, auch in anderen Fällen von den gleichen Autoren nicht beobachtet wurde. [Bestätigt von Noel-Paton (55).] Amidosäuren wurden seinerzeit von A. Fränkel im Tierversuch vermißt; es ist aber nach den Erfahrungen A. Loewy's (56) bei O_2-Mangel wahrscheinlich, daß sie wenn auch in geringer Menge bei CO-Vergiftung sich finden.

e) Ausscheidung der anorganischen Harnbestandteile.

Münzer und Palma fanden, daß die Phosphatausscheidung der des Stickstoffs annähernd parallel ging. Das gleiche Verhalten fanden Pentzoldt-Fleischer sowie E. Reale und G. Boëri (57) bei ihren Untersuchungen über den Einfluß der Dyspnoe. Gesamt-Schwefelbestimmungen liegen nicht vor; es ist aber mit Sicherheit anzunehmen, daß der Schwefel analog wie in den Versuchen über O_2-Mangel ansteigt, in welchen auch ein Ansteigen des sogenannten neutralen Schwefels bei Gleichbleiben der Schwefelsäureausscheidung beobachtet wurde [Reale und Boeri; vergl. auch H. Benedikt (58)].

Bezüglich der Chlorausscheidung fand J. Kast (59) bei Hunden, daß CO-Atmung bei chlorreichen Tieren zu einer starken Abnahme, bei chlorarmen Tieren zu einer starken Zunahme der Chloride im Harn führte. Die sichere Erklärung steht aus.

f) Abnorme Harnbestandteile.

Milchsäure. Wie nach Sauerstoffmangel infolge Dyspnoe [Irisawa (60), Araki (54)] und Anämie [Hoppe-Seyler (62) und Irisawa] wurde auch bei CO-Vergiftung Milchsäure im Harn gefunden: beim Menschen von Münzer und Palma, bei gefütterten und hungernden Kaninchen und Hunden von Araki (62), der sie als Fleischmilchsäure charakterisierte.

Daß der Milchsäuregehalt des Blutes bei CO-Vergiftung gesteigert ist, wurde bereits oben erwähnt [Versuche von Saito und Katsayama (61) bei Hühnern]. Im Muskel CO-vergifteter Katzen fand A. Heffter (63) weniger von der Säure als im normalen.

Soweit das Tatsächliche. Es handelt sich nun um die Entscheidung folgender Fragen:

1. Ist bei CO-Vergiftung nur die Verbrennung der Milchsäure gestört oder
2. ist bei CO-Vergiftung nur die Milchsäurebildung gestiegen oder
3. wird mehr Milchsäure gebildet und gleichzeitig weniger verbrannt.

ad 1. Dafür daß die Verbrennung von Milchsäure bei CO-Vergiftung herabgesetzt, ist Beweis, daß subkutan injizierte Milchsäure in Versuchen Araki's (64) unverändert in den Harn überging.

ad 2. Ob mehr Milchsäure als normal gebildet wird, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden. Der Mehrgehalt im Blut könnte auch alleinige Folge verminderter Verbrennung sein. Keinesfalls darf man in Heffter's Befund, wonach der Muskel milchsäureärmer ist als der normale, etwa einen Beweis gegen eine Milchsäuremehrbildung sehen. Er läßt nur den Wahrscheinlichkeitsschluß zu, daß im Muskel diese Mehrbildung nicht statthat. Wohl aber könnte diese in anderen Organen vor sich gehen; hat doch Morishima (65) z. B. bei Arsenvergiftung in einzelnen Organen sehr viel, in anderen sehr wenig von der Säure gefunden. (Analysen anderer Organe als der Muskeln bei CO-Vergiftung fehlen.) Es ist nun sehr wahrscheinlich, daß in der Tat bei CO-Vergiftung mehr Milchsäure als normal und zwar wahrscheinlich aus Kohlehydrat gebildet wird, da auch in einem anderen Falle von relativer Sauerstoffarmut nämlich beim Liegenlassen der ausgeschnittenen Leber sich reichlich Milchsäure bildet. Ist dem so, und es wäre von großer Bedeutung die Morishima'schen Arsenversuche auf die CO-Vergiftung auszudehnen, so wäre gleichzeitig auch eine Erklärung für den Minderbefund von Milchsäure im Muskel gegeben.

Verschiedenste Beobachtungen [G. Embden (66), G. Lusk und A. Mandel (67), Morishima (65)] machen nämlich sehr wahrscheinlich, daß nicht nur außerhalb des Organismus (vgl. bei Arsen) Kohlenhydrate das Material für Milchsäurebildung liefern (womit nicht gesagt sein soll, daß sie die einzige Quelle darstellen [vergl. O. von Fürth (68)]). Wenn es nun auch nicht mit Sicherheit zu verneinen ist, daß der Muskel selbst Glykogen zu bilden imstande ist (vergl. von Fürth), so ist doch sichergestellt, daß die Leber dem Muskel bei Bedarf Kohlenhydrat liefert. Bei CO-Vergiftung nun verarmt die Leber an Glykogen, sei es dadurch, daß sie es invertiert, wonach der gebildete Zucker in den Harn übertritt, sei es dadurch, daß in ihr selbst unter dem Einfluß von Sauerstoffmangel Milchsäure entsteht, die dann ebenfalls durch die Niere tritt[1]). In beiden Fällen fließt dem Muskel weniger Glykogen als in der Norm zu, mithin weniger Material zur Milchsäurebildung. Darnach dürfte bei Kohlenoxydvergiftung einerseits die Bildung von Milchsäure (wahrscheinlich aus Glukose) vermehrt, andererseits ihre Verbrennung herabgesetzt sein.

Glukose. Glukose tritt häufig aber keineswegs, nicht einmal nach intensiver CO-Vergiftung, regelmäßig im Harn auf [Untersuchungen beim Menschen von O. Kahler (69), R. v. Jaksch (70), v. Frerichs (71), E. Münzer und Palma, beim Tier von Richardson (72), Claude

1) Daß in der Leber Sauerstoffmangel zu Milchsäurebildung, wahrscheinlich aus Glykogen (Morishima), führt, beweisen Digestionsversuche mit diesem Organ, während der gleiche Nachweis für den Muskel sich nicht erbringen ließ [Morishima] (vergl. v. Fürth).

Bernard (73), v. Friedberg (74), L. Senff (75), Jeanneret, A. Thiel (76), Weintraud (77), Araki, W. Straub (78), W. Rosenstein (79), Vamossy (80) u. a.]. Die Ausscheidung beginnt während der Vergiftung meist gleichzeitig mit starker Diurese und pflegt beim Einsetzen der gesteigerten N-Ausfuhr abgeklungen zu sein (Jeanneret).

Die nächste Ursache der Glykosurie ist Hyperglykämie, die Senff beim Hund und Saiki und Wakayama (82) beim Huhn nachwiesen. Die Hyperglykämie ihrerseits ist wiederum Folge von Glykogenschwund der Leber; mindestens fanden Senff, Araki und Ottow (83) sehr wenig Glykogen in der Leber CO-vergifteter Tiere, andererseits blieb die Glykosurie aus bei Karenztieren (Senff, Araki, Vamossy). Die Dauer der Karenz, die notwendig ist um Ausbleiben der Glykosurie zu bewirken, ist sehr verschieden; so fand Vamossy nach vorausgegangener völlig gleichmäßiger Fütterung einmal bereits am dritten, ein andermal erst am neunten Tag bei Vergiftung keinen Zucker mehr. Ferner fehlte sie nach Unterbindung der Leberarterie (Senff, Araki) und nach Säureinjektion in die Leber [Pick (84)].

Aber nicht nur davon, ob im Futter- oder im Hungerzustand die Vergiftung eingeleitet wird, hängt der Eintritt der Glykosurie ab, sondern auch von der Art der voraufgegangenen Fütterung. Dies erklärt, weshalb Glykosurie oft vermißt wurde.

Reichliche Fleischfütterung disponierte im allgemeinen bei Hunden zu Glykosurie in den Versuchen von Senff, Straub, Jeanneret, Rosenstein und Vamossy. Abweichende Ergebnisse von A. Fränkel an Hunden im N-Gleichgewicht und von Garofalo (85) bei reichlicher Fleischfütterung erklären sich, übrigens nicht zwanglos, aus zu schwacher Vergiftung. Dies trifft aber nicht zu für einen Fall bei Vamossy, wo ein Hund nach vorgängiger 7tägiger reichlichster Fleischfütterung trotz intensivster Vergiftung keinen Zucker ausschied. Es müssen da noch besondere Momente mitspielen.

Fütterung mit vorwiegend Kohlenhydrat (Brot und Zucker) schien in Versuchen Straub's das Zustandekommen der Glykosurie nicht zu begünstigen, während Rosenstein bei diesem Regime meist Zucker nachweisen konnte. Auch ließ sich im Gegensatz zu den Versuchen Straub's und Senff's am Hund in den Fällen von CO-Vergiftung des Menschen äußerst leicht Glykosurie alimentär erzielen (Münzer und Palma). Auch bei wesentlich mit Kohlenhydrat gefütterten Kaninchen wies Araki regelmäßig Zucker nach, ebenso Weintraud häufig bei gefütterten aber auch hungernden Enten, während Thiel sowie Saiki und Wakayama bei Gänsen und Enten Glykosurie immer vermißten.

Nachdem in Straub's Versuchen Fleisch das Zustandekommen der Glykosurie besonders begünstigt hatte, suchten Rosenstein und Vamossy aus den tryptischen Verdauungsprodukten von Fibrin die zuckertreibende Fraktion zu isolieren. Es schien sich die Monaminosäurenfraktion im Gegensatz zu der der Diaminosäuren und Peptone als wirksam

zu erweisen. S. Weber (86) erzielte in der Tat bei Vergiftung von Karenzhunden, die vorher nur Asparagin- und Glutaminsäure erhalten hatten. deutliche Glykosurie.

Die vorliegenden Versuche, die sämtlich nicht oder unter unzureichender Kontrole des Gesamtstoffwechsels ausgeführt wurden, scheinen bei weitem nicht auszureichen, einen gegensätzlichen Einfluß der Kohlenhydratfütterung einerseits, der Fleischfütterung andererseits so fix zu statuieren, wie dies geschehen ist. Wir sind noch nicht einmal in der Lage zu entscheiden, ob die Substanzen, nach deren Verfütterung Glykosurie beobachtet wurde, selbst Material für diese Zuckerbildung liefern oder nur die Zuckerbildung aus vorhandenem Glykogen indirekt anregen[1]).

Ebenso wie bei CO-Vergiftung ist auch der Befund von Zucker im Harn bei anderen Fällen von O_2-Mangel besonders beim Menschen ein äußerst wechselnder [vergl. v. Noorden (87)]; beim Tier gelangte Araki zu viel gleichmäßigeren Ergebnissen.

Eiweiß ist sowohl bei CO-Vergiftung wie bei allen anderen Vergiftungen, die zu O_2-Mangel führen, ein fast regelmäßiger Harnbestandteil (Araki).

Anhangsweise sei erwähnt, daß bei CO-Vergiftung die Synthese von Hippursäure [A. Hofmann (88), Araki (89), Katsuyama (90)] wie von Aetherschwefelsäure (Katsuyama) gehemmt ist.

Literatur.

1. J. Bohr, Sämtl. Arbeiten zit. bei A. Loewy und N. Zuntz (8).
2. F. Bock, Die Dissoziationskurve des CO-Hämoglobins. Ctb. Phys. **1894**. Nr. 12.
3. Hüfner, Ueber die Verteilung des Blutfarbstoffs zwischen CO und O_2. Zt. phys. Ch. **68**. 1884. Vergl. betr. weitere Literaturangaben Loewy und Zuntz (8).
4. T. Haldane, The relation of the action of CO to oxygen tension. Journ. of phys. **18**. 201. 1896.
5. Gréhant, Loi de l'absorption de l'oxyde de carbone par le sang d'un mammifère vivant. C. v. soc. biol. **46**. 344. 1895.
6. A. Fränkel, Ueber den Einfluß der veränderten Sauerstoffzufuhr zu den Geweben auf den Eiweißzerfall im Tierkörper. Virch. Arch. **67**. 273. 1876.
7. F. Hoppe-Seyler, Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels bei O_2-Mangel. Virch. Festschr. 1891.
8. A. Loewy und N. Zuntz, Die physiologischen Grundlagen der Sauerstofftherapie. In M. Michaelis: Handbuch der Sauerstofftherapie. Berlin 1906. S. 34. Hirschwald.
9. J. Haldane, l. c. S. 217.
10. A. Kunkel, Die Wirkung des CO auf kaltblütige Tiere. Beitr. z. Phys. Festschrift f. A. Fick. Braunschweig 1899. 53.
11. A. Mosso, La respirazione nelle galerie et l'azione dell ossido di carbonio. Milano 1900. 322 pp.
12. Wachholz, Das Schicksal des CO im Tierkörper. Pflüger's Arch. **75**. 338. 1899.

---

1) Da Glykogenschwund auch beobachtet wurde bei kohlenhydratgefütterten Tieren, die nicht zu Zuckerausscheidung disponieren, wäre eventuell experimentell zu prüfen, ob in diesen Fällen aus Glykogen Milchsäure entsteht.

13. G. Linossier, Beitrag zum Studium der CO-Vergiftung. Mém. de la soc. de biol. **41**. 1. 1890.
14. T. Geppert, CO-Vergiftung und Erstickung. D. med. W. **1892**. No. 19.
15. T. W. Runeberg, Drei Fälle von CO-Vergiftung. Ctb. klin. M. **1903**. 791.
16. E. Becker, Ueber Nachkrankheiten der CO-Vergiftung. D. med. W. **1889**. Nr. 26–28.
17. Rendu, Trophische Störungen infolge CO-Asphyxie. Union méd. **1891**. No. 41.
18. P. Stolper, Die CO-Vergiftung in gerichtlich-medizinischer Hinsicht. Zt. f. Medizinal-Beamte. **1897**. Nr. 4.
19. Panski, Ein Fall von disseminierter Myelitis nach CO-Vergiftung etc. Ctb. Neurol. **1902**. Nr. 6.
20. N. Zuntz, Beiträge zur Kenntnis der Einwirkung der Atmung auf den Kreislauf. Pflüger's Arch. **17**. 374.
21. M. Sibelius, Zur Kenntnis der Gehirnkrankheiten nach CO-Vergiftung. Zt. klin. M. **49**. 111. 1903.
22. W. Kühne, zit. nach Loewy und Zuntz (8).
23. T. H. Haldane, The relation of the action of carbon oxide to oxygen tension. Journ. phys. **18**. 201. 1896. — The action of carbonoxide on man. Ibidem. **18**. 430. 1896.
24. Gréhant, Traitement par l'oxygène à la pression atmosphérique de l'homme. C. v. de l'ac. de sc. **137**. 574.
25. T. Saiki und G. Wakayama, Ueber die Wirkung des CO auf den CO_2-Gehalt des arteriellen Blutes. Zt. phys. Ch. **34**. 96. 1901.
26. A. Fränkel und J. Geppert, Ueber die Wirkungen der verdünnten Luft auf den Organismus. Berlin 1883.
27. H. Meyer, Studien über die Alkaleszenz des Blutes. Experim. Arch. **17**. 304. 1883.
28. A. Ewald, Zur Kenntnis der Apnoe. Pflüger's Arch. **7**. 575. 1883.
29. T. Araki, Ueber die chemischen Aenderungen der Lebensprozesse infolge von O_2-Mangel. Zt. phys. Ch. **19**. 422. 1894.
30. S. Saito und R. Katsuyama, Beiträge zur Kenntnis der Milchsäurebildung im tierischen Organismus bei O_2-Mangel. Zt. phys. Ch. **32**. 214. 1901.
31. F. Walter, Ueber die Wirkung der Säuren auf den tierischen Organismus. Experim. Arch. **7**. 148. 1877.
32. K. Spiro, Beiträge zur Lehre von der Säurevergiftung beim Hund und Kaninchen. Hofm. Beitr. **1**. 269. 1901.
33. G. Galeotti, Die Veränderungen der Alkalinität des Blutes auf der Kuppe des M. Rosa. Atti della r. acc. dei Lincei. **12**. 646. 1903.
34. A. Mosso und G. Marro, Die Veränderungen der Blutgase auf der Kuppe des Monte Rosa. Atti della r. acc. dei Lincei. **12**. 466. 1903.
35. T. Speck, Ueber Kraft- und Ernährungsstoffwechsel. Ergebn. Phys. **2**. 1. 1. 1903.
36. A. Jaquet, Der respiratorische Gaswechsel. Ergebn. Phys. **2**. 1. 457. 1903.
37. A. Loewy, Respiration und Zirkulation bei Aenderung des Druckes und des O_2-Gehaltes der Luft. Berlin 1895.
38. P. v. Terray, Ueber den Einfluß des O_2-Gehaltes der Luft auf den Stoffwechsel. Pflüger's Arch. **65**. 397. 1897.
39. J. Bock, Der respiratorische Stoffwechsel während der CO-Vergiftung. Inaug.-Diss. Kopenhagen 1895.
40. M. V. Desplats, Neue direkte Methode zum Studium der tierischen Wärme. Journ. de l'anat. **24**. 328. 1886.
41. Wakayama, zit. bei Katsuyama und Saito (30).

42. G. Marthen, Beiträge zur Kenntnis der CO-Vergiftung. Virch. Arch. **136**. 535. 1894.
43. E. Münzer und Palma, Ueber den Stoffwechsel des Menschen bei CO- und Nitrobenzolvergiftung. Zt. Heilk. **15**. 185. 1896.
44. Jeanneret, Der Harnstoff beim künstlichen Diabetes. Inaug.-Diss. Bern 1872.
45. A. Fränkel, Ueber den Einfluß der veränderten O_2-Zufuhr zu den Geweben auf den Eiweißzerfall im Tierkörper. Virch. Arch. **67**. 273. 1876.
46. H. Eichhorst, Ueber den Einfluß behinderten Lungengaswechsels beim Menschen auf den N-Gehalt im Harn. Virch. Arch. **70**. 56, 74, 201. 1877.
47. A. Fränkel, Einige Bemerkungen zu dem Aufsatz des Herrn Eichhorst. Virch. Arch. **71**. 117. 1877.
48. F. Pentzoldt und Fleischer, Experimentelle Beiträge zur Pathologie des Stoffwechsels. Virch. Arch. **87**. 241. 1879.
49. F. Miescher, Histochemische und physiologische Arbeiten. Leipzig 1897. S. 116 ff.
50. F. Miescher, l. c. S. 97. Brief L. an Prof. Böhm.
51. A. Gautier et L. Landi, loc. cit. Fonctionnement anaérobic des tissus animaux. Arch. de phys. **1893**. 1.
52. E. Salkowski, Ueber fermentative Prozesse in den Geweben. Dubois Arch. **1890**. 354.
53. M. Jacoby, Ueber die Bedeutung der intrazellulären Fermente etc. Ergebn. Phys. **1**. 1. 213. 1902.
54. T. Araki, Ueber die Aenderung der chemischen Lebensprozesse infolge von O_2-Mangel. Zt. phys. Ch. **19**. 422. 1893.
55. D. Noel-Paton und J. Eason, On a method of estimating the interference with the hepatic metabolism produced by drugs. Journ. phys. **26**. 166. 1901.
56. A. Loewy, Ueber Störungen des Eiweißstoffwechsels beim Höhenaufenthalt. D. med. W. **1905**. 48.
57. E. Reale und G. Boeri, Ueber die im Gefolge von O_2-Mangel im Organismus auftretenden Stoffwechselstörungen. Wien. med. W. **1895**. Ss. 1063, 1106, 1157, 1198.
58. H. Benedikt, Der Einfluß pathologischer Umstände auf die Ausscheidung des Schwefels. Zt. klin. Med. **36**. 1898.
59. J. Kast, Ueber Beziehungen der Chlorausscheidung zum Gesamtstoffwechsel. Zt. phys. Ch. **12**. 267. 1888.
60. Irisawa, Ueber Milchsäure im Blut und Harn. Zt. phys. Ch. **17**. **340**. 1892.
61. S. Saito und K. Katsuyama, Beiträge zur Kenntnis der Milchsäurebildung etc. Zt. phys. Ch. **32**. 214. 1901.
62. Araki, l. c. S. 438.
63. A. Heffter, Beiträge zur Chemie des quergestreiften Muskels etc. Experim. Arch. **31**. 225. 1893.
64. T. Araki, loc. cit. S. 455.
65. K. Morishima, Ueber das Vorkommen der Milchsäure im tierischen Organismus mit Berücksichtigung der Arsenvergiftung. Experim. Arch. **43**. 217. 1899.
66. G. Embden, Ctb. Phys. **18**. 832. 1905.
67. G. Lusk und A. Mandel, Lactic acid in intramediary metabolism. Am. journ. phys. **16**. 129. 1906.
68. O. v. Fürth, Ueber chemische Zustandsänderungen des Muskels. Ergebn. Phys. II. **1**. 575. 1903.
69. O. Kahler, Erfahrungen über die Glykosurie bei CO-Vergiftungen. Prag. med. W. **1881**. Nr. 48, 49.

70. R. v. Jaksch, Ueber Glykosurie bei CO-Vergiftung. Prag. med. W. **1882**. Nr. 17. Zt. klin. M. **8**. 1884.
71. Th. v. Frerichs, Ueber den Diabetes. Berlin 1884. S. 25.
72. Richardson, Lecture on diabetes delivered at the Grosvenorplace. Medic. times a. Gazette. **1**. 233. 1862.
73. Claude Bernard, Vorlesungen über die Wirkungen toxischer und medikamentöser Stoffe. Paris 1857. S. 161.
74. v. Friedberg, Die Vergiftung durch Kohlendunst. Berlin 1865.
75. L. Senff, Ueber den Diabetes nach der CO-Atmung. Inaug.-Diss. Dorpat 1869.
76. A. Thiel, Beiträge zur Kenntnis der experimentellen Glykosurie. Inaug.-Diss. Königsberg 1887.
77. W. Weintraud, Ueber den Pankreadiabetes der Vögel. Experim. Arch. **34**. 303. 1894.
78. W. Straub, Ueber die Bedingungen des Auftretens der Glykosurie nach der CO-Vergiftung. Experim. Arch. **38**. 139. 1897.
79. W. Rosenstein, Ueber den Einfluß der Nahrung auf die Zuckerausscheidung beim CO-Diabetes. Inaug.-Diss. Berlin 1897.
80 Z. v. Vamossy, Beitrag zur Kenntnis des CO-Diabetes. Experim. Arch. **41**. 273. 1898.
81. Heinsberg, Ueber die Einwirkung der $CHCl_3$-Narkose auf den Kohlehydratbestand des tierischen Organismus. Inaug.-Diss. Würzburg 1895.
82. Saiki und Wakayama, Ueber die Wirkung des CO auf den Kohlensäuregehalt des Blutes. Zt. phys. Ch. **34**. 96. 1901.
83. H. Ottow, Ueber den Glykogengehalt der Leber nach CO-Vergiftung. Inaug.-Diss. Würzburg 1893.
84. F. Pick, Ueber die Beziehungen der Leber zum Kohlehydratstoffwechsel. Experim. Arch. **33**. 305. 1894.
85. Garofalo, Untersuchungen über Glykosurie bei CO-Vergiftung und Leuchtgasvergiftung. Moleschott's Unters. **4**. Zit. nach (78).
86. S. Weber, Ueber die Beeinflussung des Stoffwechsels durch einige pharmakologisch wichtige Stoffe. Ergebn. Phys. **3**. 2. 233. 1904.
87. C. v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893. S. 316 ff.
88. A. Hoffmann, Ueber die Hippursäurebildung in der Niere. Experim. Arch. **7**. 233. 1877.
89. Araki, loc. cit. S. 452.
90. R. Katsuyama, Ueber den Einfluß einiger Gifte auf die Synthese der Phenolschwefelsäure im tierischen Organismus. Zt. phys. Ch. **34**. 83. 1901.

2. Andere Blutgifte.

Zu dieser Gruppe gehören eine große Reihe chemisch verschiedenartigster Agentien. Sie haben das gemeinsame, daß sie Veränderungen der roten Blutkörperchen bezw. des Blutfarbstoffes hervorrufen, die abgesehen von mechanischen und chemischen Störungen, hervorgerufen durch das Kreisen der Blutkörperbestandteile, die O_2-Versorgung der Gewebe beeinträchtigen. Dadurch kommt es zu den Erscheinungen von partiellem Sauerstoffmangel, modifiziert durch spezifische Stoffwechselwirkungen der einzelnen Substanzen. Manche von diesen rufen die Blutveränderung schon durch relativ kleine Dosen hervor, so daß wie z. B. bei Vergiftung mit Nitriten, Chloraten, Gallsäuren, Pyrogallol, Arsenwasser-

stoff und Toluylendiamin das ganze Vergiftungsbild von dieser Wirkung beherrscht wird. Andere führen nur in großen Dosen oder bei lange fortgesetztem Gebrauch kleiner Dosen zu einer Aenderung der Blutkörperchen; dahin gehören eine große Reihe von Substanzen, deren Wirkung in kleinen Dosen an anderen Orten besprochen wird, z. B. die Körper der Antipyrin-, Salizylsäure- und Phenolgruppe, oder bei denen wie beim Phosphor und manchen Schwermetallen diese Wirkung durch andere in den Hintergrund gedrängt wird.

Hier sollen nur in aller Kürze gemeinsame Wirkungen festgelegt werden, wobei im einzelnen natürlich nicht zu trennen ist zwischen der Wirkung auf die Blutkörperchen und event. damit konkurrierenden Sonderwirkungen.

Der Eiweissumsatz wird gesteigert durch relativ kleine Gaben von Chloraten [v. Mering (1)], Pyrogallol [Noel Paton (2), Stickstoffausfuhr, F. Kühnau (3) Harnsäureausfuhr, A. Bonanni (4) Schwefelausfuhr], Pyrodin [A. Fränkel (5)], Toluylendiamin [Noel Paton (2)], Gallsäuren [Noel Paton (2)]; ferner durch toxische Gaben der Körper der Antipyrinreihe (Anilin-, p-Amidophenol-, Chinolin- und Hydrazinderivate): Azetanilid [Kumagawa (6)], Thallin [Livierato (7), E. Maragliano (8)]; bei dieser letzteren Gruppe ebenso bei der der Salizylgruppe und der Schwermetalle ist nicht mit Sicherheit zu sagen, welchen Anteil die Blutveränderung am Zustandekommen des Eiweißzerfalles hat; bei der Salizylsäuregruppe und bei der der Schwermetalle, vielleicht mit Ausnahme des Quecksilbers, das sehr intensiv zu Blutkörperchenschwund führt, ist sicherlich der Eiweißzerfall eine in hohem Grade von dem Blutzerfall abhängige Teilerscheinung der allgemeinen Protoplasmavergiftung.

Die Blutalkaleszenz sinkt: Ursache ist zum Teil möglicherweise die saure Beschaffenheit der Zerfallsprodukte der Blutkörperchen [Lezithin F. Kraus (9)], zum Teil der Sauerstoffmangel mit seinen Konsequenzen als gesteigertem Eiweißzerfall und Auftreten saurer Produkte (Milchsäure etc.); durch Kohlensäurebestimmung und Titration des Blutes ist herabgesetzte Alkaleszenz nachgewiesen bei Vergiftung mit: Nitriten [H. Meyer (10)], Toluylendiamin (H. Meyer, Kraus), Salizylsäure (H. Meyer), Cholsäure (Kraus), Jod und jodsauren Salzen bei subkutaner Vergiftung (H. Meyer), Pyrodin [Kose (28)], Glyzerin (Kose), Arsenwasserstoff (Kraus), Pyrogallol [Kose (28), Kraus, Fodera und Ragona (13), (beim Kaninchen, nicht beim Hund)]; die Wirkung des Aethers (bei subkutaner Injektion) ist sehr zweifelhaft; die von Kraus beobachtete Alkaleszenzabnahme dürfte kaum auf event. Blutwirkung zu beziehen sein, da Kraus selbst keine merkliche Veränderung des Blutes wahrnahm; so vermißten auch Fodera und Ragona sowie Thomas (14) die Alkaleszenzabnahme.

In einigen Fällen wurden trotz stark herabgesetzten O_2-Gehaltes des Blutes normale Kohlensäurewerte gefunden, worin man einen Beweis gegen die ursächliche Bedeutung des O_2-Mangels für das Absinken der Blutalkaleszenz erblicken könnte. Bei genauerer Analyse lassen sich

aber auch diese Befunde zwanglos mit der hier vertretenen Annahme vereinen. Hierher gehören folgende Analysenergebnisse (H. Meyer):

	Volum % CO_2	Volum % O_2
Katze normal . . .	27	14
„ NO_2 vergiftet .	18,1	2,4
„ Toluylendiamin	25,2	5,2

Der O_2 ist also auf $^1/_7$ bezw. $^1/_3$ abgesunken, ohne daß die Kohlensäure irgend entsprechend abgenommen hätte. Die Erklärung ist wahrscheinlich die, daß die Atmung infolge der Vergiftung so unzureichend geworden war — die beiden Tiere starben kurz nach der Blutentnahme — daß die relativ hohen Kohlensäurewerte Folge einer Kohlensäurestauung sind. Es ist keineswegs ausgeschlossen, daß titrimetisch in diesen Fällen starke Alkaleszenzabnahme sich ergeben hätte.

Rascher Glykogenschwund wurde gefunden nach Vergiftung mit Amylnitrit von Konikoff (15) und bei Karbolvergiftung von Bukowski (16). Brauchte dieser auch nicht mit der Blutauflösung in Zusammenhang zu stehen, so müssen wir doch wegen des gleich zu besprechenden häufigen Vorkommens einer auf Hyperglykämie (Bukowski) beruhenden Glykosurie bei Blutgiften Glykogenschwund als häufiges Vorkommen ansehen.

Glykosurie wurde beobachtet: nach Chlorat [A. Falck (17), Stokvis (18), A. Cahn (19)], Amylnitrit [F. A. Hofmann (20), Sebold (21), Araki (22)], Anilin [M. Jaffé (12), Brat (23)], Nitrobenzol [Magnus-Levy (24)], Orthonitrophenolpropionsäure [G. Hoppe-Seyler (25)]; wahrscheinlich ergäben sich bei diesbezüglichen Untersuchungen noch viel mehr positive Fälle. Die Bedingungen der Glykosurie sind wenig untersucht; nur weiß man, daß sie bei Karenztieren im allgemeinen nicht auftritt (Araki); ob eine Abhängigkeit von der Art der Nahrung etwa wie bei der CO-Glykosurie besteht, ist nicht untersucht (vergl. Cahn).

Nach Milchsäure wurde mit Erfolg gesucht bei der Amylnitritvergiftung (Araki), gleichgültig ob gefütterte oder hungernde Tiere (Kaninchen, Hunde) untersucht wurden.

Der neutrale Schwefel wurde vermehrt gefunden bei Pyrogallolvergiftung [A. Bonanni (4)].

Die eigentümliche Steigerung der Chloride bei chlorarmen Tieren wie nach CO-Vergiftung, beobachtete J. Kast (26) auch bei pyrogallol- und toluylendiaminvergifteten Hunden.

Herabgesetzte Benzoloxydation behauptet Bonanni bei Pyrogallolvergiftung haben nachweisen zu können, ebenso Hemmung der Hippursäuresynthese; diese sowie Hemmung der Aetherschwefelsäuresynthese hat Katsuyama (27) auch bei Amylnitritvergiftung nachgewiesen; J. Pohl (11) fand bei Vergiftung mit Diaminen ebenfalls Hemmung der Hippursäuresynthese nicht aber eine solche der Glukuron- und Aetherschwefelsäuresynthese (letztere soll bei CO-Vergiftung gehemmt sein, s. o.).

Literatur.

1. J. v. Mering, Das chlorsaure Kali. Berlin 1885. Hirschwald.
2. D. Noel Paton, The relationship of urea formation to bile secretion. Journ. anat. physiol. **20**. 1886.
3. F. Kühnau, Ueber das Verhalten des Stoffwechsels und der weißen Blutelemente bei Blutdissolution. Arch. klin. M. **58**. 339. 1897.
4. A. Bonanni, L'influenza del pirogallolo sui processi d'ossidazione e sintesi. Boll. acad. med. di Roma. **26**. 1900.
5. A. Fränkel, Ueber das Verhalten des Stoffwechsels bei der Pyrodinvergiftung. Zt. klin. M. Suppl. **17**. 239. 1890.
6. M. Kumagawa, Ueber die Wirkung einiger antipyretischer Mittel auf den Eiweißumsatz im Organismus. Virch. Arch. **113**. 134. 1888.
7. E. Livierato, Verhalten des Stoffwechsels unter dem Einfluß verschiedener antipyretischer Substanzen. Ann. d. chim. e farm. **3**. 322. 1885.
8. E. Maragliano, Untersuchungen über die biologische und therapeutische Wirkung des Thallin. Zt. klin. M. **10**. 402. 1886.
9. F. Kraus, Ueber die Alkaleszenz des Blutes und ihre Aenderung durch Zerfall der roten Blutkörperchen. Experim. Arch. **26**. 186. 1890.
10. H. Meyer, Studien über die Alkaleszenz des Blutes. Experim. Arch. **17**. 304. 1883.
11. J. Pohl, Synthesenhemmung durch Diamine. Experim. Arch. **41**. 97. 1898.
12. M. Jaffé, Zur Kenntnis der synthetischen Vorgänge. Zt. phys. Ch. **2**. 47. 1878.
13. F. Fodera und M. Ragona, Influenza dell' asfissia delle sostanze che distruggono i globuli rossi e dell' ispessimento dell' sangue sulla sua alcaleszenza. Arch. d. farm. **1898**. 1.
14. Thomas, Ueber die Wirkung einiger narkotischer Stoffe auf die Blutgase, die Blutalkaleszenz und die roten Blutkörperchen. Experim. Arch. **41**. 1. 1898.
15. N. Konikoff, Ueber den Einfluß gewisser Agentien auf die Menge des Glykogen in der Leber. Zit. nach Maly Tch. **6**. 198. 1876.
16. Bukowski, Veränderung des Glykogengehalts der Leber bei Karbolvergiftung. Inaug.-Diss. Würzburg 1894.
17. A. Falck, Beitrag zur Kenntnis der Chloratwirkung. Pflüger's Arch. **45**. **304**. 1888.
18. Stokvis, Die Ursache der Giftwirkung der chlorsauren Salze. Experim. Arch. **21**. 169. 1886.
19. A. Cahn, Beiträge zur Kenntnis der Wirkung der chlorsauren Salze. Experim. Arch. **24**. 180. 1888.
20. F. A. Hoffmann, Beitrag zur Kenntnis der physiologischen Wirkungen des salpetrigsauren Amyloxyds. Dubois Arch. **1872**. 746.
21. Sebold, Ueber den Amylnitritdiabetes. Inaug.-Diss. Marburg 1874.
22. T. Araki, Ueber die Bildung von Milchsäure und Glykose bei O_2-Mangel. Zt. phys. Ch. **15**. 546. 1891.
23. Brat, Ueber gewerbliche Vergiftungen und deren Behandlung mit Sauerstoffinhalation. D. med. W. **1901**. S. 296, 320.
24. Magnus-Levy bei Naunyn, Der Diabetes mellitus. **1898**. S. 31.
25. G. Hoppe-Seyler, Beiträge zur Kenntnis der indigobildenden Substanzen im Harn und des künstlichen Diabetes. Zt. phys. Ch. **7**. 403. 1883.
26. Kast, Ueber Beziehungen der Chlorausscheidung zum Gesamtstoffwechsel. Zt. phys. Ch. **12**. 267. 1888.
27. Katsuyama, Ueber den Einfluß einiger Gifte auf die Synthese der Aetherschwefelsäure im Organismus. Zt. phys. Ch. **34**. 83. 1901.
28. Kose, Studien über die alkalische Reaktion des Blutes. Ref. Ctb. i. Med. **1904**. 980.

B. Gifte, die indirekt zu einem Mißverhältnis zwischen O_2-Aufnahme und -Verbrauch führen.

Während die bisher besprochenen Gifte durch Veränderung des Blutfarbstoffs die absolute Größe der Sauerstoffzufuhr zu den Geweben herabsetzen, führen andre zu O_2-Mangel dadurch, daß sie die die zureichende O_2-Versorgung des Organismus garantierenden Apparate als Atmung bezw. Zirkulation schwächen oder aber diese intakt lassen, dafür aber die Muskelarbeit übermäßig steigern.

Im Gegensatz zu dem bisher Besprochenen haben wir es also hier mit einem indirekten O_2-Mangel zu tun. Es ist aber hervorzuheben, daß man den O_2-Mangel in diesen Fällen nicht als Ursache der Erscheinungen nachgewiesen hat, sondern umgekehrt aus der Analogie der Erscheinungen mit denen, wie sie bei O_2-Mangel auch auftreten, auf das Bestehen eines solchen geschlossen hat. Deshalb ist es verständlich, daß wir bei vielen Vergiftungen, die insbesondere F. Hoppe-Seyler (1) hierher gerechnet, nicht wissen, ob sie sensu stricto in diese Gruppe gehören oder vielleicht auch in die Kategorie der Gifte, die direkt die Oxydationsfähigkeit des Protoplasmas herabsetzen und die an späterer Stelle ihre Besprechung finden. Auch sind die Untersuchungen viel zu lückenhaft, als daß wir mit Sicherheit die Beteiligung anderer Faktoren am Zustandekommen der Symptome ausschließen könnten. Aus praktischen Gründen aber folgen wir der Einteilung Hoppe-Seyler's, ohne demnach damit Sicheres über das Zustandekommen der dem O_2-Mangel analogen Symptome präjudizieren zu wollen.

Die hierher gehörigen Gifte sind: Narkotika in solchen Dosen, die die Atmung, eventuell auch die Zirkulation beeinträchtigen. Im besonderen untersucht sind: Morphium, Aether, Azeton, Chloroform; ferner Kurare in Dosen, die die Atmung lähmen. Die dem Kurare spezifischen vom O_2-Mangel unabhängigen Wirkungen werden a. a. O. besprochen: ferner Veratrin und Kokain. Bei diesen beiden Giften ist es fraglich, ob sie wesentlich oder allein durch Herabsetzung der Atmung oder Zirkulation die unten im einzelnen zu besprechenden Wirkungen ausüben oder infolge einer direkten oxydationsherabsetzenden Zellbeeinflussung.

Der Eiweißumsatz wird durch stark toxische Morphindosen, um die es sich an dieser Stelle allein handelt, beim hungernden und gefütterten Hund stark gesteigert [Luzzatto (2)]. Die Blutalkaleszenz dürfte bei allen hier behandelten Giften in den in Betracht kommenden Dosen herabgesetzt sein, da überall, wo danach gefahndet wurde, der Milchsäuregehalt des Blutes beträchtlich erhöht gefunden wurde [Araki (6), Irisawa]. CO_2-Bestimmungen liegen vor bei Strychnin[1]) [Minkowski (3), H. Kionka (4)] und bei Morphin [Filehne (5)].

Aus dem Harn wurde regelmäßig Fleischmilchsäure dargestellt bei

1) Hier fand Kionka auffälligerweise auch sehr niedrige O_2-Werte im Blut.

Vergiftung mit Morphin, Kurare, Veratrin, Kokain, Strychnin [Araki (7)] und zwar aus dem Harn sowohl hungernder als gefütterter Tiere (Araki).

Ebenso ist Eiweiß ein regelmäßiger Harnbestandteil (Araki).

Anders liegt es mit dem Befund von Glukose; sie wurde gefunden bei: Aethernarkosen [A. Seelig (8) u. a.], nach Azetoneinatmung [Buhl (9), v. Jaksch (10), Ruschhaupt (11), F. Müller (12)], bei Morphiumvergiftung [C. Eckhard (13), Araki (14), E. Adler (15), Lépine (16), Luzzatto (17), E. Bendix (18) (alimentäre Glykosurie), Lewinstein (19) u. a.], bei Strychninvergiftung [T. M. Schiff (20), Rosenbaum (21), Gürtler (22) (alimentäre Glykosurie), B. Langendorff (23), Araki (14)], bei Veratrin- und Kokainvergiftung [Araki (14)]; den Bedingungen ihres Auftretens wurde von verschiedensten Untersuchern große Aufmerksamkeit zugewandt. Trotzdem ist es bis jetzt nicht gelungen zu übereinstimmenden oder auch nur in der Hand des gleichen Beobachters gleichmäßigen Ergebnissen zu gelangen. Das Gleiche ist übrigens, wie wir sahen, bei Glykosurie nach CO-Vergiftung der Fall und bei asphyktischen Zuständen aus anderen Ursachen (vergl. v. Noorden).

Im einzelnen sei die sehr genau studierte Kurareglykosurie besprochen: Sie wurde entdeckt von Cl. Bernard (25), der sie auch bei scheinbar ausreichender Atmung gesehen haben will. Die Frage, ob sie nicht doch reine Folge von O_2-Mangel sei, welche Meinung von Schiff (20), Dieffenbach (26), Dastre (27), N. Zuntz (28), Araki und K. Sauer (29) vertreten wurde, ist in der Art geprüft worden, daß man nach Einleitung künstlicher Respiration vergiftete. Unter diesen Verhältnissen vermißten Zuntz, Sauer, Penzoldt und P. Fleischer (30) Glykosurie regelmäßig. In derselben Richtung sprechen die Ergebnisse von Winogradoff (31), der bei kurarisierten Winterfröschen, bei denen die Haut-Atmung allein zur O_2-Versorgung des träge arbeitenden Organismus ausreicht, die Glykosurie ebenfalls regelmäßig vermißte. Keinen Einwand gegen diese Auffassung bildet die Angabe Gaglio's (32), der Glykosurie nach ganz geringen, nicht zu Lähmung führenden intrastomachalen Dosen gesehen hat. Offenbar hat Gaglio kein gewöhnliches Kurare benützt; denn in einer äußerst sorgfältigen Nachprüfung unter Heranziehung verschiedenster Kuraresorten konnte Sauer (bei Zuntz) diese Angabe nicht bestätigen. Eher könnte gegen die alleinige ursächliche Bedeutung des O_2-Mangels folgendes sprechen: einmal tritt die Glykosurie unter scheinbar gleichen Verhältnissen ganz irregulär auf [Morishima (33), Araki], doch mag es hier auf das natürlich der Kontrole nicht zugängliche, individuell verschiedene O_2-Bedürfnis der Tiere ankommen. Ferner hat sie Langendorff (42) entgegen Winogradoff sowie Bock und Hofmann (41) auch bei entleberten Fröschen beobachtet. Ob entleberte Frösche auf extreme O_2-Entziehung nicht auch mit Glykosurie antworten, zu der die Muskeln Material liefern müßten, ist wohl kaum untersucht. Einen wichtigeren Einwand gegen die wenigstens alleinige kausale Bedeutung der Asphyxie stellt die Beobachtung von Langendorff (34) dar, wonach Frösche sogar nach Lungen-

exstirpation zuckerfrei bleiben. Ebenso auffällig sind die untereinander übrigens nicht harmonierenden Angaben über die Bedeutung des Glykogengehaltes für das Zustandekommen der Glykosurie. Dock (35) erzielte Glykosurie bei Kaninchen nach 8tägigem Hunger. Hier mag, wie schon Luchsinger (36) meinte, noch Glykogen vorhanden gewesen sein. Morishima's und Langendorff's (42) Frösche hatten nach der Glykosurie noch einen sehr beträchtlichen Glykogenvorrat in der Leber, derselbe brauchte ja durch Kurare nicht völlig erschöpft worden zu sein. Araki's Kaninchen zeigten Hyperglykämie ohne Glykosurie. Auf der anderen Seite vermißte Luchsinger die Glykosurie bei glykogenarmen Tieren und Demant (37) stellte einen abnorm starken Glykogenschwund unter dem Einfluß von Kurare fest.

Ein Teil der Widersprüche mag dadurch bedingt sein, daß die benutzten Methoden der Glykogenbestimmung nicht einwandsfreie Ergebnisse liefern. Ferner ist vom CO-Diabetes her bekannt, daß nicht jede Art der Fütterung zu Glykosurie disponiert. Schließlich sind Versuche am Frosch nicht ohne weiteres mit solchen am Säuger vergleichbar. Erwiesen ist zwar nicht mit absoluter Sicherheit, daß die Glykosurie nicht lediglich Folge der Dyspnoe ist, doch ist die Wahrscheinlichkeit einer weiteren damit konkurrierenden Ursache nicht auszuschließen (und auch nicht besonders interessant, gibt es doch wenige Gifte, die nicht mitunter Zucker in den Harn treiben).

Sicherer als für die Kurareglykosurie ist O_2-Mangel als Ursache zu betrachten bei Aether- und Azetonglykosurie. Beide kommen nicht zustande bei gleichzeitiger reichlicher O_2-Versorgung (nachgewiesen von Müller für Azeton-, von Seelig für Aetherglykosurie). Hierher darf man wohl auch die Glykosurie nach Inhalation von Wasserstoff [Vamossy (38)], Schwefelwasserstoff [Cahn (39)] und Stickoxydul [Laffont (40)] rechnen.

Im Hungerzustand bleibt die Glykosurie aus nach Vergiftung mit Veratrin, Kokain (Araki), Morphin (Araki, Luzzatto), Azeton (Ruschhaupt), Aether (Seelig), Strychnin (Langendorff). Ueber den Einfluß der Nahrung liegen Untersuchungen vor von Luzzatto bei Morphinglykosurie, die zu einem sicheren Ergebnis nicht führten, und von Seelig bei Aetherglykosurie, wonach ähnlich wie bei CO-Vergiftung Fleisch- nicht aber Kohlenhydratnahrung zu Glykosurie disponierte.

Die nächste Ursache der Glykosurien ist, soweit untersucht wurde, Hyperglykämie (nachgewiesen bei Aetherglykosurie von Seelig, bei Azeton von Ruschhaupt und Müller, bei Morphin von Luzzatto), und diese ist wiederum Folge von Glykogenschwund (nachgewiesen bei Strychnin und Morphin von Rosenbaum und Demant, bei anderen von Araki).

Möglicherweise hat man hierher zu rechnen auch die sogenannte Durchspülungsglykosurie von Bock und F. A. Hofmann (41), wobei die in großer Menge ins Blut eingebrachte Salzlösung mit der Blutverdünnung natürlich auch eine relative O_2Hb-Verdünnung setzt.

Die Ursache des Glykogenschwundes ist so dunkel wie bei CO-Vergiftung. Von Bedeutung wäre es in den Fällen, wo es bei gut ernährten Tieren nicht zu Glykosurie kommt, nach der Vergiftung den Glykogengehalt der Leber zu prüfen. Es ist völlig unbekannt, ob er in solchen Fällen abnimmt — dann müßte er eine andere Umwandlung als zu Zucker erfahren — oder nicht.

Literatur.

1. F. Hoppe-Seyler, Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels bei Sauerstoffmangel. Festschr. f. Virchow. 1891.
2. R. Luzzatto, Ueber die Natur und die Ursachen der Morphiumglykosurie. Experim. Arch. **52**. 95. 1905.
3. O. Minkowski, Ueber den Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes beim Fieber. Experim. Arch. **19**. 209. 1885.
4. H. Kionka, Die Aenderung der Eigenwärme während der Strychninvergiftung. Arch. de pharmacodyn. **5**. 111. 1898.
5. Filehne und Kionka, Ueber die Blutgase Normaler und Morphinisierter in Ruhe und Muskeltätigkeit etc. Pflüger's Arch. **62**. 201. 1895.
6. T. Araki, Ueber die chemischen Aenderungen der Lebensprozesse infolge von O_2-Mangel. Zt. phys. Ch. **19**. 422. 1894.
7. T. Araki, Ueber die Bildung von Milchsäure und Glykose im Organismus bei O_2-Mangel. Zt. phys. Ch. **15**. 335. 1891.
8. Seelig, Ueber Aetherglykosurie und ihre Beeinflussung durch intravenöse Sauerstoffinfusionen. Experim. Arch. **52**. 481. 1905.
9. v. Buhl, Ueber diabetisches Koma. Zt. Biol. **16**. 413. 1880.
10. v. Jaksch, Epilepsia acetonurica. Zt. klin. M. **10**. 362. 1885.
11. A. Ruschhaupt, Ueber Azetonglykosurie. Experim. Arch. **44**. 127. 1900.
12. F. Müller, Ueber Azetonglykosurie. Experim. Arch. **46**. 61. 1901.
13. Eckhard, Ueber den Morphiumdiabetes. Eckhard's Beitr. **8**. 77. 1879.
14. Araki, Ueber die Bildung von Milchsäure und Glykose im Organismus bei O_2-Mangel. II. Zt. phys. Ch. **15**. 546. 1891.
15. Adler, Ueber transitorische Glykosurie bei einigen Fällen von akuter Morphiumvergiftung. Prag. med. W. **25**. 327. 1900.
16. Lépine, Les glycosuries toxiques. Arch. exp. méd. **15**. 129. 1903.
17. Luzzatto, Ueber die Natur und die Ursachen der Morphiumglykosurie. Experim. Arch. **52**. 95. 1905.
18. E. Bendix, Ueber alimentäre Glykosurie nach Narkosen. Ctb. Stoffw. **3**. 149. 1902.
19. E. Levinstein, Zur Pathologie der akuten Morphium- und Chloralvergiftung. B. klin. W. **1875**. Nr. 27.
20. T. M. Schiff, Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber und den Einfluß des Nervensystems auf die Erzeugnisse des Diabetes. Würzburg 1859.
21. Rosenbaum, Ueber den Kohlehydratbestand des tierischen Organismus nach Vergiftung mit Arsen, Phosphor, Strychnin, Morphium, Chloroform. Inaug.-Diss. Dorpat 1879.
22. Gürtler, Der Strychnindiabetes. Inaug.-Diss. Königsberg 1886.
23. B. Langendorff, Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber. Dubois Arch. **1886**. Suppl. 269.
24. Irisawa, Ueber die Milchsäure im Blut und Harn. Zt. phys. Ch. **17**. 340. 1893.
25. Claude Bernard, Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. Paris 1858.

26. Dieffenbach, Ueber die Existenz der glykogenen Funktion der Leber. Inaug.-Diss. Königsberg 1869.
27. Dastre, De la glycémie asphyxique. Cts. rend. **86**. 669. 1879.
28. N. Zuntz, Ueber die Benutzung kurarisierter Tiere zu Stoffwechseluntersuchungen. Dubois Arch. **1884**. 380.
29. K. Sauer, Ueber den sog. Kurarediabetes und die angebliche Schutzwirkung der Leber gegen dieses Gift. Pflüger's Arch. **49**. 423. 1891.
30. Penzoldt und Fleischer, Experimentelle Beiträge zur Pathologie des Stoffwechsels etc. Virch. Arch. **87**. 241. 1882.
31. Winogradoff, Beiträge zur Lehre vom Diabetes mellitus. Virch. Arch. **27**. 533. 1863.
32. G. Gaglio, Ueber die Wirkung der Kurare auf die Leber und die Ursache der Toleranz des Organismus etc. Moleschott's Unters. **13**. 354. 1888.
33. K. Morishima, Ueber Harnsekretion und Glykosurie nach Vergiftung mit Protokurarin und Kurarin. Experim. Arch. **42**. 28. 1899.
34. Langendorff, Zur Erklärung des Kurarediabetes. Dubois Arch. **1891**. 476.
35. Dock, Einfluß der Kurarevergiftung auf die Glykogenbildung in der Leber. Pflüger's Arch. **5**. 501. 1872.
36. B. Luchsinger, Experimentelle und kritische Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Glykogens. Inaug.-Diss. Zürich 1875.
37. Demant, Ueber den Einfluß des Strychnins und Kurare auf den Glykogengehalt der Leber und Muskeln. Zt. phys. Ch. **10**. 442. 1886.
38. Z. v. Vamossy, Beitrag zur Kenntnis des Kohlenoxyddiabetes. Experim. Arch. **41**. 273. 1898.
39. A. Cahn, Akute Schwefelwasserstoffvergiftung mit längerem Latenzstadium und sehr heftigen intestinalen Symptomen. Arch. klin. M. **34**. 121. 1883.
40. M. Laffont, Einfluß der durch Inhalation von reinem Stickoxydul hervorgerufenen Anästhesie auf verschiedene Funktionen des Organismus. Compt. rend. **102**. 176. 1886.
41. Bock und Hofmann, Experimentalstudien über Diabetes. Berlin 1874.
42. Langendorff, Der Kurarediabetes. Dubois Arch. **1887**. 138.

C. Blausäure und die Gifte, die wahrscheinlich die Oxydationsenergie der Zellen beeinträchtigen.

Während die Erscheinungen von O_2-Mangel, wie sie bisher besprochen wurden, ausnahmslos dadurch zustande kommen, daß den Zellen zu wenig Sauerstoff zugeführt und höchstens sekundär infolge des langen Bestehens der Sauerstoffarmut auch die Oxydationsenergie der Zellen beeinträchtigt wird, führen die nunmehr zu besprechenden Gifte zu Symptomen, die bis auf Einzelheiten sich mit den bei O_2-Mangel beobachteten decken, ohne daß aber nachweisbar die Art oder Größe der O_2-Zufuhr zu den Geweben irgend geändert ist. Daher ist man genötigt anzunehmen, daß die Symptome des O_2-Mangels bei diesen Vergiftungen daher rühren, daß die Zellen selbst durch die Gifte derart chemisch verändert sind, daß sie den ihnen nach Art und Menge normaliter angebotenen Sauerstoff nicht oder nur unzureichend verwenden können: das Ergebnis ist natürlich das gleiche wie bei mangelnder O_2-Zufuhr: Leben ohne Sauerstoff. Streng nachgewiesen ist dieser Vergiftungsmodus eigentlich nur für die Blausäure, deren Besprechung wir darum auch an die Spitze stellen. Bis zu einem

gewissen Grade trifft wahrscheinlich dieser Vergiftungsmechanismus aber auch von anorganischen Körpern für Phosphor, Arsen, Antimon zu; diesen schließen wir die Besprechung der anderen Metalle an, da sie gewisse ähnliche Symptome bieten; in anderen weichen sie allerdings nicht unerheblich ab; im ganzen sind ihre Wirkungen unzureichend untersucht. Von organischen Körpern bieten den gleichen Symptomenkomplex die chlorierten Narkotika, das Pulegonöl und eventuell Kantharidin. Vielleicht haben wir auch die Salizylsäure hierher zu rechnen. Die Tatsache, daß die Körper in der gleichen Gruppe besprochen werden, soll nicht besagen, daß der vielfach dunkle Wirkungsmechanismus identisch ist, sondern daß die Symptomenkomplexe gewisse Aehnlichkeit erkennen lassen.

1. Blausäure.

Einer gründlichen Untersuchung von J. Geppert verdanken wir genaue Kenntnis des Verhaltens der O_2-Aufnahme und CO-Abgabe während der verschiedenen Stadien der Vergiftung mit mäßigen Gaben von Blausäure (1 mg pro kg) bei Kaninchen, Katzen und Hunden.

Im ersten Stadium der Vergiftung, wo eine gewisse Unruhe sich zeigt, sind die Werte für die O_2-Aufnahme, die sowohl nach einer modifizierten Regnault-Reiset, teils nach der Geppert-Zuntz'schen Methode gewonnen wurden, etwas erhöht:

Sauerstoffverbrauch pro Minute in Kubikzentimetern.[1])

normal	21	28,8; 33,7; 33,1; 31,6.	39,7; 39,3; 35,7; 42,1
1. Vergiftungsstadium	26,7	46,4; 46,8	52,0; 65,0; 46,0.

Bei weitergehender Vergiftung erhält man völlig andere Werte:

Sauerstoffverbrauch und Atemgröße pro Minute.[2])

normal	(512, 504, 458) 23,4; 21,9; 23,8;	(395) 20,7	21,5
vergiftet	(821, 518) 15,8; 17,4	(924, 551, 832) 5,0; 9,4; 9,1	15,7

normal	21	35,4	30,9	14,6	29,3; 27,2; 28,8; 33,7
vergiftet	19,5; 15,1	21,2	19,8; 24,0; 28,9	12,3	16,0; 15,6; 21,6; 20,0

normal	33,1; 31,6	39,7; 39,3; 35,7; 42,1
vergiftet	18,6	26,7; 21,7.

Hier ist bereits der O_2-Verbrauch während der Vergiftung regelmäßig und beträchtlich gesunken; dabei sind die Tiere meist unruhiger als in der Norm; den Uebergang von den erhöhten zu den herabgesetzten Werten kann man aus etwa geändertem Benehmen des Tieres nicht erkennen.

1) Die über und unter dem gleichen Strich befindlichen Werte sind, in einem oder mehreren Versuchen, beim gleichen Tier ermittelt.

2) Die eingeklammerten Zahlen geben die Werte für die Atemgröße.

War die Vergiftung geringfügig und erholt sich das Tier wieder, so gehen im Erholungsstadium die Werte meist nach vorhergehender Steigung wieder auf die Norm zurück. Die folgende Tabelle gibt ein klares Bild des Ablaufes während der verschiedenen Stadien.

Sauerstoffverbrauch pro Minute in Kubikzentimetern.

No.	Normal	Vergiftet 1. Periode	Vergiftet 2. Periode	Rückkehr zur Norm	Nach Ablauf der Vergift.	Tierart
8.	22,7	—	15,8—17,4	—	23,8	Kaninchen
11.	20,7	—	5,0—9,4	—	—	Kaninchen
21.	35,4	40,2	21,2- 19,8—24,8	—	30,9	Katze
22.	30,9	60,4	24,0—28,9	44,8	—	Katze
25.	28,8	46,4	16,0—20,0	30,5—30,8	33,7	Katze
27.	39,7	80—52	26,1	60,6—53,2	39,3	Hund
28.	35,7	65—46	21,7	36,6—52,0	42,1	Hund.

War stärker vergiftet, so treten in einem zweiten Stadium der Vergiftung intensive Krämpfe auf, die bekanntlich beim normalen Tier zu einer mächtigen Steigerung der Sauerstoffaufnahme führen; bei Blausäurevergiftung ist das nun auffälligerweise nur bei Hunden und auch bei diesen nur bei Beginn der Krämpfe der Fall. Bei den anderen Tierarten von vornherein und auch bei Hunden im weiteren Verlauf des Krampfstadiums geht mit den Krämpfen sogar verminderter O_2-Verbrauch einher:

Sauerstoffverbrauch und Atomgröße pro Minute in Kubikzentimetern.

	Kaninchen	Kan.	Kan.	Hund	Hund
	(524, 483)	(415)	(831, 894)	(1240, 1200, 1400)	(1676, 1598, 1711)
normal	20,8; 19,0	16,1	28,27	65,4; 63,2; 61,0	104, 94, 105
Krämpfe	13,6	6,1	18,9; 21,7	71,9	116
	(857)	(1041)	(1511, 2330)	(6600)	(11150)

	Hund	Hund	Hund	Kan.	Hund	Kan.	Kan.
	(1605)	(1123)	(1241, 1371)	(321)	(992)	—	—
normal	73	57	60, 64	15,1	62	21,5; 21,0	28,0
Krämpfe	44,6	36	39	11,3	54	12,8; 10,2	19,0
	(6033)	(6870)	(6758)	(1252)	(7166)	—	—

	Katze
normal	33,1; 31,6; 29,3; 27,2
Krämpfe	13,0; 23,3.

Fast in allen Versuchen ist also trotz heftigster Krämpfe der O_2-Verbrauch stark gesunken.

Um dieses höchst auffällige Resultat noch mehr zu sichern, tetanisierte Geppert normale und vergiftete Tiere gleich lange und gleich stark: die Messung des O_2-Verbrauchs ergab, daß in allen Fällen der O_2-Verbrauch beim vergifteten Tier wesentlich geringer war als beim normalen, oft sogar geringer als beim normalen, nicht tetanisierten. Und zwar konnte Geppert aus derartigen Versuchen berechnen, daß die

Verbrennungen, durch Tetanisieren hervorgebracht, während der Vergiftung um $^2/_3$—$^4/_5$ geringer sind.

Während der den Krämpfen folgenden Lähmung wird die O_2-Aufnahme oft höher gefunden als selbst während der Krämpfe, was offenbar mit der nunmehr abklingenden Blausäurewirkung zusammenhängt.

Die Erscheinungen laufen in gleicher Weise ab, ob das Gift subkutan oder intravenös injiziert wird.

Aus den Versuchen ergibt sich, daß die Blausäure die Verbrennungen im Tierkörper hemmt.

Für die Frage, auf Kosten welcher Umsetzungen die motorischen Leistungen der Vergiftung sich vollziehen, war natürlich die Bestimmung der Kohlensäurebildung von großer Bedeutung. Diese ist allerdings nicht direkt bestimmbar, da die Größe der allein meßbaren Kohlensäureausscheidung nicht ohne weiteres eine Funktion der Bildung ist. Vielmehr wird jene außer von der Größe der Bildung bekanntlich mitbestimmt von dem Intensitätsgrad der Respiration und von dem Alkaleszenzgrad des Blutes. Eine event. Beteiligung der beiden letzteren Momente ergibt sich aus der Bestimmung des Blutkohlensäuregehaltes. Dieser sinkt sowohl bei gesteigerter Atmung als bei herabgesetzter Alkaleszenz.

Die folgende Tabelle gibt die von Geppert erhaltenen Werte wieder:

In 100 ccm Blut sind enthalten Kubikzentimeter Kohlensäure:

No.	normal		vergiftet		
	art.	ven.	art.	ven.	
34.	41,1	—	22,0	48,2	Hund art. beim ersten Krampf, venös bei Lähmung.
35.	43,7	—	18,0	—	Hund, mäßiger Krampf.
36.	40,3	—	23,6	—	Kaninchen, 6 Minuten nach Injektion.
33.	—	50,3	17,7	—	Kaninchen, nach Krampf.
37.	41,4	—	23,9	30,2	Kaninchen, ven. am Ende der Krämpfe, art. während Lähmung.
29.	—	—	—	35,3	Kan., ven. (I) während Beginn der Vergiftung,
	—	—	7,7	17,0	art. 11 Min. nach Krämpfen, ven. (II) 30 Min. nach Krämpfen.
38.	36,0	46,2	11,0	33,1	Hund, schwere Lähmung, ven. 2 Min. nach art. Entn.
39.	44,8	—	27,6	—	Kan., während Krampfbeginnes.

Die Kohlensäure im arteriellen Blut sinkt demnach während der Vergiftung bedeutend (event. bis $^1/_8$ des Anfangswertes) und unter Umständen sehr rasch (36).

Ebenso sinkt der CO_2-Gehalt des venösen Blutes, das sogar meist weniger enthält als das normale arterielle.

Dies Sinken der Blutkohlensäure erklärt, weshalb während der Vergiftung (wie Geppert fand) im Verhalten zum aufgenommenen O_2 die CO_2-Abgabe steigt. Siehe folgende Tabelle:

Auf je 100 ccm O_2 werden ausgeschieden ccm CO_2:

No.	Tier	normal	vergiftet		verschiedene Stadien		
			1. Vergiftung (schwach) darnach Zuckungen		normal nach 3 Stunden	2. Vergiftung Krämpfe	Lähmung
4.	Kan.	90	**130** **93** 82		70	92	94 89 64
			1. Stadium (kein Krampf)				
8.	Kan.	86	**131** **92** 80				
			1. Stad.	Krämpfe	Lähmung	Beginn der Bewegungen	normal
9.	Hund	72	**111**	89 **145**	**112** **134**	67	71
10.	Hund	70	**98**	**115**	**97** **98**	**81**	61 69

Da die Atmung nach Ausweis der oben schon mitgeteilten Werte während der Vergiftung immer verstärkt ist, müssen wir zweifellos einen Anteil des Absinkens der CO_2 im Blute und der Steigerung der Ausscheidung auf diese zurückführen. Geppert hält sie aber nicht für die einzige Ursache,

1. weil die CO_2-Ausscheidung so sehr langsam der Norm sich wieder nähert,

2. weil in Versuch 8, bei einem schwach vergifteten Tier, das Krämpfe überhaupt nicht hatte, bei normaler Atemgröße (518 gegen 512 normal) trotzdem auf 100 ccm O_2-Aufnahme jetzt 92 CO_2 gegen 86 ccm CO_2 normal abgegeben wurden; die Differenz ist allerdings gering.

Geppert hält demnach dafür, daß auch die Blutalkaleszenz herabgesetzt sein muß. Diese Anschauung ist im höchsten Maße wahrscheinlich, wenn man bedenkt, daß auch sonst bei unzureichender Sauerstoffaufnahme durch die Gewebe die Alkaleszenz sinkt; für den Effekt kann es gleichgültig sein, ob diese Minderaufnahme ihre Ursache hat in Minderzufuhr (CO-Vergiftung) oder in herabgesetzter Fähigkeit der Gewebe ihn auszunutzen. Die Krämpfe sind jedenfalls nicht die alleinige Ursache, da bereits vor allen Krämpfen die Blutkohlensäure vermindert ist. Uebrigens ist auch die Säuerung infolge von Krämpfen nur Folge einer relativen Sauerstoffverarmung.

Es frägt sich nun, ob auch die CO_2-Bildung abnimmt.

Geppert fand nun, daß falls die Vergiftung so stark ist, daß sie zu Abfall des Sauerstoffverbrauchs unter die Norm führt, auch die CO_2-Ausscheidung höchstens auf der Norm steht resp. dieselbe nur sehr wenig überschreitet. Häufig steht sie darunter. Hieraus folgert Geppert, daß in diesen Versuchen die Menge der gebildeten CO_2 weit hinter dem Ruhewert zurückgeblieben ist; denn von den Werten der CO_2-Ausscheidung muß ja zur Ermittlung der Bildung ein beträchtlicher Abzug gemacht werden, nämlich der CO_2-Menge entsprechend, die vorher im Körper angehäuft, während der Vergiftung infolge herabgesetzter Alkaleszenz und gesteigerter Ventilation ausgetrieben wird. Bedenkt man ferner, daß infolge der starken Muskelarbeit unter normalen Verhältnissen der Wert der CO_2-Ausfuhr sehr bedeutend in die Höhe gegangen wäre,

so ergibt sich, daß auch die CO_2-Bildung durch Blausäure sehr energisch gehemmt wird.

Und zwar scheint diese Hemmung mit der des O_2-Verbrauchs auf- und abzuschwanken; denn in Versuchen, wo letzterer nicht unter die Normalwerte absank, stieg die CO_2-Ausscheidung über die Norm.

Auch das Ergebnis der obigen Versuche hat Geppert durch Vergleich der CO_2-Ausscheidung bei Tetanisierung normaler und vergifteter Tiere kontroliert.

CO_2-Ausscheidung im Tetanus.

No.	normal	vergiftet	
7	355	99	starke Krämpfe, Hund
12	26	9	„ „ Kaninchen
14	291	169	schwache Krämpfe, Hund
		117	starke Krämpfe
16	132	74	Krämpfe, Hund

Zusammenfassung. Kohlensäurebildung und Sauerstoffaufnahme werden zu gleicher Zeit und in gleichem Maße gehemmt. Die Verminderung der Kohlensäurebildung ist wahrscheinlich auf das Sinken des Sauerstoffverbrauchs zurückzuführen.

a) Die Ursache der Verbrennungshemmung.

A priori kommen dafür offenbar 2 mögliche Ursachen in betracht: 1. entweder das Blut wird durch die Blausäure in einer Weise geändert, daß sein O_2 von den Geweben nicht mehr oder nicht mehr vollständig ausgenutzt werden kann, oder 2. das Blut ist unverändert, aber die Gewebe haben die Thätigkeit verloren, den O_2 des normalen Oxyhämoglobins zu verbrauchen.

ad 1. Oxyhämoglobin bildet mit HCN eine sehr beständige Verbindung, doch entsteht diese wahrscheinlich nicht innerhalb der unversehrten roten Blutkörperchen. Diese Verbindung kann auch schon aus dem Grunde, weil die zur Vergiftung führende Dosis viel zu gering ist, als daß eine ausreichende CN-Methämoglobinbildung zustande kommen könnte, sicher nicht die Ursache der hellroten, fast arteriellen Farbe des Venenblutes mit Blausäure vergifteter Tiere sein [Cl. Bernard (7)].

Es fragt sich nun, ob eine andersartige Blutveränderung bei der Blausäurevergiftung vorkommt, die ursächlich in betracht kommen könnte. Sie müsste derart sein, daß die Abgabe des O_2 aus dem Blute erschwert ist. Dagegen spricht von vornherein, daß die Vergiftung auch bei hämoglobinfreien Kaltblütern zustande kommt und daß bei Herausnahme des Blutes und intra vitam zurzeit der Lähmung (Geppert) dieses ebenso rasch dunkel wird wie das unvergifteter Tiere.

Ferner sprechen dagegen Versuche von Geppert: dieser stellte zunächst fest, daß die rote Farbe des Venenblutes in der Tat durch abnorm hohen O_2-Gehalt bedingt ist.

	Sauerstoffgehalt in Prozent			
No.	arteriell	venös	Differenz	Tier
30	12,2	10,9	1,3	Kan.
31	13,0	12,4	0,6	„

Eine so geringe Differenz im O_2-Gehalt von arteriellem und venösem Blut kommt in der Norm nie vor und der O_2-Gehalt ist hoch genug, um die hellrote Farbe des letzterem zu erklären.

Darnach zeigte Geppert, daß Atmenlassen von O_2-armem Gas das hellrote Blut der vergifteten Tiere binnen 40 Sekunden schwärzte, also der O_2 äußerst leicht zu entziehen ist.

Schließlich stellte der gleiche Forscher in besonderen Versuchen noch fest, daß auch die Bindungsfähigkeit des Blutrotes für O_2 nicht im mindesten abgenommen hat.

Damit ist einwandsfrei nachgewiesen, daß die Bindung des Sauerstoffs im Blute durch die Vergiftung keine Veränderung erfährt.

ad 2. Es muß daher die Vergiftung sich auf die Gewebe selbst erstrecken und diese müssen die Fähigkeit verlieren, ihnen gebotenen O_2 auf zunehmen. „Die Blausäurevergiftung ist eine innere Erstickung der Organe bei Gegenwart überschüssigen Sauerstoffs“ (Geppert).

Analoge Wirkungen besitzt die Blausäure auch bei chemischen Prozessen in vitro: z. B. gibt bei ihrer Gegenwart Jodsäure ihren O_2 nicht mehr an Ameisensäure ab.

Welcher Art diese Wirkung der Blausäure ist, muß dahingestellt bleiben. Rein kasuistisch sei erwähnt, daß auch anaerobe Prozesse, wie die alkoholische Gärung des Zuckers durch Zymase durch Blausäure gelähmt werden kann. Auch die Wirkung der Gewebeoxydasen wird gehemmt ebenso wie in vitro die H_2O_2-Katalyse durch Platin (in einer Verdünnung der HCN von 1 : 700 Millionen). In all' diesen Fällen kann „Erholung“ eintreten.

Das interessanteste Ergebnis der Versuche, um deswillen eine besonders genaue Besprechung stattgefunden hat, ist wohl die Tatsache, daß die Krämpfe nicht nur mit einem Minderverbrauch von O_2, sondern auch mit einer Minderbildung von CO_2 einhergehen. Daß der Muskel bei herabgesetzter O_2-Zufuhr noch lange arbeiten kann, ist bekannt; hier kann er Reserve-O_2 verbrauchen und daraus CO_2 bilden. In der Tat hat ja E. Pflüger (2) nachgewiesen, daß bei Atmung O_2-freien Gases Kaltblüter noch lange Zeit in unveränderter Menge CO_2 bilden und ausscheiden. Hier aber bei der HCN-Vergiftung ist offenbar auch die Fähigkeit, den Reserve-O_2 zu verbrauchen, eminent herabgesetzt; mindestens ist während der Krämpfe die CO_2-Bildung nicht nur nicht gesteigert, sondern häufig unter das Maß der normalen CO_2-Bildung herabgesetzt. Der Muskel kann sich also, und dies dürfte im Falle der vorliegenden Vergiftung zum überhaupt einzigen Male nachgewiesen sein, ohne O_2-Verbrauch kontrahieren: „Die

Fähigkeit O_2 zu binden erscheint als eine für sich bestehende, für sich lähmbare Eigenschaft des Muskels" (Geppert). Die dabei verbrauchte Wärme dürfte wohl durch hydrolytische Spaltungen, also anaerob, bedingt sein, ohne daß es zur Bildung von CO_2 als Endprodukt käme.

b) Sonstige Aenderungen des Stoffwechsels.

Hierüber liegen bisher kaum Untersuchungen vor. Es ist aber nicht zweifelhaft, daß schwere Veränderungen existieren und zwar prinzipiell wenn auch nicht graduell analog den durch O_2-Mangel bedingten; denn es dürfte den gleichen Erfolg für die Art der Zersetzung haben, ob die O_2-Aufnahme durch die Zellen dadurch gestört ist, daß ihnen kein O_2 angeboten wird oder daß sie angebotenen nicht verwerten können — allerdings mit dem Unterschied, daß bei HCN-Vergiftung eine sonst nicht zu erzielende Störung des Verbrauchs des intrazellulären O_2 gesetzt wird. So hat denn auch ein Vergleich der Symptome Geppert eine weitgehende Analogie der HCN-Wirkung und der totalen O_2-Entziehung ergeben.

Ganz neuerdings hat Loewy (3) festgestellt, daß bei zyankalivergifteten Hunden der Eiweißumsatz wesentlich gesteigert ist und ebenso die Ausscheidung von Amidosäuren. Milchsäure hatte bereits Zillessen (4) im Blut und Harn bei HCN-vergifteten Tieren vorgefunden. Glykosurie vermißte Zillessen in seinen Versuchen. Dagegen beobachtete sie Frerichs (5) in einem Falle von Zyankalivergiftung.

Literatur.

1. Geppert, Ueber das Wesen der Blausäurevergiftung. Berlin 1889. Hirschwald.
2. Oertmann, Ueber den Stoffwechsel entbluteter Frösche. Pflüger's Arch. **15**. 381. 1877.
3. A. Loewy, Bemerkungen über experimentelle Störungen des Eiweißabbaues. Ctb. Phys. **19**. No. 23. 1906.
4. Zillessen, Ueber die Bildung von Milchsäure und Glykose in den Organen bei gestörter Zirkulation und bei der Blausäurevergiftung. Zt. phys. Ch. **15**. 387. 1891.
5. Frerichs, Ueber den Diabetes. Berlin 1884. 30. Hirschwald.
6. Cl. Bernard, Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. Paris 1857.

2. Gifte, die möglicherweise die Oxydationsenergie der Zellen herabsetzen.

a) Phosphor, Pulegonöl, chlorierte Narcotica der Fettreihe, Arsen, Antimon, Eisen.

α) Phosphor.

Gaswechsel.

Der Gaswechsel bei der P-Vergiftung wurde beim Warm- und Kaltblüter wiederholt untersucht, jedoch unter solchen Bedingungen, daß wir aus den Ergebnissen dieser Versuche allein kein klares Bild von der Beeinflussung der Gesamtzersetzung uns machen können.

Dies gilt schon für die erste vielfach zitierte Untersuchung von T. Bauer (1). Sie betrifft einen hungernden Hund, dessen CO_2-Ausscheidung mittels des Pettenkofer'schen Apparates am zweiten und dritten Hungertag und am vierten nach vorher erfolgter subkutaner Applikation sehr großer P-Dosen festgestellt wurde. Die folgende Tabelle gibt die Werte der Ausgaben wieder:

Zeit	1. Tag (normal)	2. Tag (normal)	3. Tag (vergiftet)
Wasser	6,86	5,95	**4,31**
CO_2 ccm pro Min.	13,5	9,51	**5,04**
O_2 ccm pro Min.	11,36	8,11	**4,50**
R. Q.	1,2	1,1	**1,1**

Am 3. Hungertag pflegt der Abfall der Werte nicht so groß zu sein, wie er hier nach der P-Vergiftung gefunden wurde. Bauer bezog ihn deshalb auf die Vergiftung; wir folgen ihm darin, halten uns aber nicht für berechtigt, daraus Schlüsse betreffs der spezifischen Phosphorwirkung zu ziehen, da nach Beendigung des Respirationsversuches — 36 Stunden nach der ersten Vergiftung — das Tier starb, die obigen Werte demnach agonale darstellen, veranlaßt durch den Nachlaß lebenswichtiger Funktionen. D. Lo Monaco (2) will bei Mäusen unter dem Einfluß von P eine Aenderung des Gaswechsels überhaupt nicht beobachtet haben. Daß an solchen Tieren gewonnene Ergebnisse mit größter Zurückhaltung aufzunehmen sind, versteht sich von selbst.

Von 3 mittels sehr primitiver Methodik von A. Scheider (3) ausgeführten Versuchen, halten wir, in Uebereinstimmung mit dem Autor, höchstens den folgenden für verwertbar: Ein Kaninchen von 797 g schied aus

normal gefüttert . . .	2,709 g	CO_2 in 2 Stunden
nach 1 Tag Karenz . .	2,2743 g	" " 2 "
nach 2 Tagen Karenz .	2,1094 g	" " 2 "

Das nunmehr zum Gewicht von 842 g aufgefütterte Tier schied aus

zum letztenmal gefüttert	2,6198 g CO_2
$1\frac{1}{2}$ Tag nach Vergiftung mit 13 mg P per os	1,4838 g CO_2

mithin 26 % weniger als bei Karenz allein am 2. Tag. Eine Reduktion des zuletzt erhaltenen CO_2-Wertes auf das Körpergewicht am Tage der Untersuchung ist mangels Angabe des betreffenden Wertes nicht möglich, immerhin ist es kaum wahrscheinlich, daß die Abnahme des Gewichtes alleinige Ursache des in der Tat beträchtlichen Sturzes des CO_2-Wertes gewesen ist. Dieser Versuch spricht demnach dafür, daß die Phosphorvergiftung die Verbrennung mehr herabsetzt als Hunger allein.

Ganz neuerdings hat dann H. Welsch (5) den respiratorischen Gaswechsel von Hunden und Kaninchen noch einmal untersucht (Bestimmung nach T. Geppert in der Modifikation von Henrijean und Corin). In den 7 Versuchen nahmen O_2-Aufnahme und CO_2-Ausfuhr um ca. 11—20 %

gegenüber der Norm ab. Kalorimetrische Versuche des gleichen Forschers an Kaninchen (Apparat von Arsonval, modifiziert von L. Frédéricq) weisen ebenfalls auf eine Abnahme der Verbrennungen hin. Die Versuchsergebnisse decken sich also mit denen Scheider's.

Sehr ausgedehnte und exakte Versuche hat T. Athanasiu (4) an Winterfröschen angestellt mittelst des von E. Pflüger modifizierten Regnault und Reiset'schen Apparates. Die Versuchsdauer schwankte zwischen 11 und 24 Stunden. Es wurde der Gaswechsel der gleichen Tiergruppen vor und während der Vergiftung untersucht. Die Ergebnisse der Versuche sind außerordentlich schwankend: die vergifteten Tiere nahmen in 4 Versuchen mehr, in 3 weniger O_2 auf und schieden in 2 Versuchen mehr, in 5 weniger CO_2 aus als die unvergifteten Tiere. Der respiratorische Quotient war bei den vergifteten 4mal größer, 2mal annähernd gleich und 1mal kleiner als bei den unvergifteten Tieren. Dem Schluß Athanasiu's, P steigere den Gesamtumsatz, können wir auf Grund der angeführten Versuche um so weniger zustimmen, als eine derartige Annahme völlig isoliert und zu der Gesamtheit der sonst bei der Vergiftung gewonnenen Erfahrungen, die im folgenden mitzuteilen sind, in Widerspruch steht. Auch dürften die an Kaltblütern gewonnenen Ergebnisse nicht ohne weiteres zu verallgemeinern sein.

Fettzersetzung.

Viel häufiger versuchte man auf anderem Wege nämlich durch die Verfolgung der quantitativen Aenderungen im Fett- und Kohlenhydratbestand des Körpers unter dem Einfluß der Vergiftung über den Umfang der Zersetzung ins Klare zu kommen. Leider ist man bei derartigen Versuchen auf den Vergleich mit dem Bestand von Kontrolltieren angewiesen, wobei man stets mit unkontrollierbaren Fehlern zu rechnen hat.

Warmblüterversuche. H. Leo (6) ließ 2 Meerschweinchen aus dem gleichen Wurf je 5 Tage hungern; dann wurde das eine (per anum) vergiftet und, als es starb, auch das andere getötet und beide Tiere analysiert.

	Kontrolltier	P-Tier
Feuchtgewicht (ohne Magen-Darm) .	210 g	231 g
Trockengewicht	65,8	68,86
Gewicht des Aetherextrakts:		
a) abs.	6,37	13,37
b) % des Feuchtgewichts . . .	3,03	5,8
c) des Trockengewichts	9,6	19,4

Demnach fand sich beim P-Tier wesentlich mehr Fett als beim normalen; dieses Mehr an Fett konnte unter der Annahme, daß es nicht präexistierte, nur neugebildet oder weniger verbrannt worden sein. Um dies zu entscheiden, wurde ein weiterer Versuch an 2 Ratten derart ausgeführt, daß nach 5 tägigem Hunger die eine zur Feststellung des Anfangsfettgehaltes getötet wurde, die andere P erhielt.

	Analysenergebnisse	
	Kontrolltier	P-Tier
Gewicht beim Tod . . .	171,7	123,7
Trockengewicht	54,17	42,1
Aetherextraktgewicht . .	6,55	3,3
in % des Feuchtgewichts .	3,81	2,66
in % des Trockengewichts	12,0	7,8

Wollten wir einmal mit Leo annehmen, daß der Fettausgangswert bei beiden Tieren der gleiche war, so würde aus dem Versuch hervorgehen, daß im Gegensatz zum ersten Versuch während der P-Vergiftung keine oder eine durch gleichzeitig gesteigerten Verbrauch maskierte Neubildung von Fett stattgefunden hat. Wollten wir daraus Schlüsse auf die Vorgänge im ersten Versuch ziehen, so müßten wir entsprechend annehmen, daß es sich dort nicht um eine absolute Fettvermehrung, Fettneubildung, sondern um herabgesetzten Verbrauch beim P-Tier gehandelt habe.

Aus den beiden Versuchen Schlüsse zu ziehen, scheint unangängig, da der Fettausgangswert möglicherweise völlig verschieden war. W. Schmitt (7) experimentierte an 4 Tauben, wovon je 2 aus einem Wurf waren.

	unvergiftet[1]	vergiftet		
	1	2	3[2]	4
Gewicht beim Tod . .	214	216	159	217
Fettgewicht, abs. . .	8,38	3,844	3,38	7,594
% . .	3,9	1,8	2,1	3,5

Will man nicht die ganz unmögliche Annahme machen, daß binnen 2 Stunden Taube 3 einen großen Teil ihres Fettes verlor, so ersieht man schon aus dem Vergleich des Fettgehaltes dieses mit dem des Kontrolltieres, wie verschieden die Ausgangswerte sind. Da zudem Tier No. 4 annähernd dieselben Werte liefert wie das Kontrolltier, können wir aus diesem Versuch nicht mit Sicherheit schließen, P vermindere den Fettgehalt der Tiere.

E. Bergeat (8) nimmt auf Grund im einzelnen nicht mitgeteilter Versuche an P veranlasse eine Fettneubildung.

F. Kraus und Sommer (9) verglichen den Fettgehalt von unvergifteten und vergifteten Mäusen, bei denen allen reichliche Fütterung zum Teil mit Speck vorausgegangen war. Die unvergifteten Mäuse hatten einen Fettgehalt von 14,2—29,3 %, die vergifteten einen solchen von 4,13—7,9 % aufs Endgewicht bezogen. Aus diesen Zahlen darf man wohl schließen, daß die Tiere nach der Vergiftung noch reichlich Fett zersetzt haben, nicht aber, ob sie mehr oder weniger als hungernde unvergiftete Tiere zersetzt haben oder ob die Fettzersetzung etwa eine Fettneubildung verdeckt hat.

1) Hungert bis zum Tod der zuletzt gestorbenen vergifteten Taube.

2) Tod 2 Stunden nach der Vergiftung.

Kaltblüterversuche. Leo (6) stellte an 18 Fröschen folgenden Versuch an (ob die Tiere gleichen oder verschiedenen Geschlechts waren, was für die Größe des Fettgehaltes von großer Wichtigkeit, geht aus der Arbeit nicht hervor).

6 Tiere gleich getötet	6 Tiere mit P vergiftet gleichzeitig	6 Tiere normal getötet	
252	260[1])	228[1])	Gewicht feucht
57,065	60,656	53,163	„ trocken
5,297	6,131	5,148	Aetherextrakt
1,86	1,96	1,9	Lezithin
1,36	1,6	1,42	Aetherextrakt, % feucht
6,02	6,71	6,1	„ % trocken

Mit Leo anzunehmen bei den P-Tieren sei Fett neugebildet worden scheint durchaus nicht angängig zu sein, da bei Fröschen der Fettgehalt, wie die folgende aus Athanasiu's Arbeit entnommene Tabelle zeigt, innerhalb weiter Grenzen schwanken kann, mithin 2 Gruppen keineswegs untereinander vergleichbar sind.

Versuch	Trockensubstanz	Fett Feuchtgew.	Fett Trockengew.
	%	%	%
1	19,33	1,47	7,64
2	19,96	0,85	4,27
3	20,57	0,77	3,78
4	20,92	1,38	6,68

O. Polimanti (10) suchte eine Ursache des wechselnden Fettgehaltes dadurch auszuschalten, daß er bei seinen Fröschen den Fettkörper und die Geschlechtsdrüsen vorgängig exstirpierte; trotzdem schwankten Fett- und Trockengehalt bei den normalen Tieren zwischen 18,99 bis 24,9, der Fettgehalt in % des Trockengehaltes zwischen 3,8 und 6,5; auf weitere mögliche Fehlerquellen dieses Versuches hat dann Pflüger (11) hingewiesen, so daß wir auch Polimanti's Schluß, unter dem Einfluß von P werde Fett neugebildet, nicht als erwiesen betrachten können. Ebenfalls an Fröschen hat dann Athanasiu (4) zahlreiche Versuche angestellt, er schloß aus dem Ergebnis, daß unter dem Einfluß von P die absolute Fettmenge am Körper sich nicht ändere.

Schließlich hat A. E. Taylor (12) an Rana palustris gearbeitet, unter Bedingungen, die in der Tat eine weitgehende Garantie für Vergleichsberechtigung bieten. 28 Tiere wurden zur möglichsten Befreiung von Fett und Glykogen längere Zeit in einem warmen Zimmer gehalten: 14 Tiere dienten zur Kontrolle, 14 ca. gleich schwere wurden vergiftet.

1) Im Moment des Todes; seit der Vergiftung hatten die Vergifteten nicht mehr, sondern gerade die gleiche Menge abgenommen wie die Kontrolltiere.

Starb ein vergiftetes Tier, so wurde gleichzeitig das dazu gehörige Kontrolltier getötet. Die am 12. Tag nach der Vergiftung noch überlebenden Tiere wurden samt den dazu gehörigen Kontrolltieren an diesem Tage getötet.

	14 Kontrolltiere	14 P-Tiere
wogen anfangs	294,43 g	294,35 g
beim Tod	277,7 „	302,1 [1]) „
Trockengewicht	49,855 „	44,62 „
% des Anfangsgewichts	18,15 „	15,15 „

Die P-Tiere hatten demnach etwas mehr abgenommen,

Aetherextrakt nach Verdauung	4,534 g	3,508 g

Die P-Tiere hatten demnach um ca. 22 % mehr abgenommen,

davon Fett	3,904 g = 86,1 %	2,968 = 84,6 %
Lezithin	0,63 „	0,54 g

Aus diesen Versuchen darf man, wie aus denen von Kraus und Sommer schließen, daß eine erhebliche Fettzersetzung bei P-Vergiftung stattfinden kann.

Sichere Schlüsse auf den Einfluß des P auf die Gesamtzersetzung lassen sich aus den zahlreichen Versuchen nicht ziehen; ausschließen kann man wohl, daß eine Fettneubildung stattfindet. Die Versuche von Scheider, namentlich aber von Welsch machen in hohem Maße wahrscheinlich, daß die Zersetzungen abnehmen, daß also der Stoffwechsel wenigstens beim Warmblüter herabgesetzt ist.

Kohlenhydratstoffwechsel.

Die Beobachtung Saikowski's, bei P-vergifteten, besonders bei jungen Tieren schwinde sehr rasch das Glykogen aus der Leber, ist in zahlreichen Nachuntersuchungen von F. Rosenbaum (15), B. Luchsinger (16) und ganz neuerdings von H. Welsch (5) bestätigt worden. An sich beweist diese Feststellung noch nichts für eine spezifische Wirkung des P, da die Tiere nach der Vergiftung meist keine Nahrung mehr aufnehmen, Hungertiere aber bekanntlich auch sehr rasch glykogenarm werden. Daher ist größeres Gewicht auf die Ergebnisse von vergleichenden Versuchen zu legen. Solche stammen von Athanasiu, E. Kaufholz (18) und L. Mohr (19). Athanasiu, der an Fröschen arbeitete, fand auf 100 g P-Tier 0,093 g Glykogen weniger als bei den Kontrolltieren; so klein die Zahl an sich ist, so beweisend ist sie, da sie eine sehr große Zahl von Tieren betrifft. Ebenso fand Kaufholz bei seinen P-vergifteten Kaninchen regelmäßig wesentlich weniger Glykogen in der Leber als bei normalen Tieren, die gleich lange gehungert hatten. Wenn auch nicht immer große, so doch immer gleich-

1) Ursache der Gewichtszunahme ist Oedem; P ist ein Kapillargift [Magnus (13)].

sinnige Differenzen fand schließlich Mohr, dessen Versuchstiere weiße Ratten waren. Er bestimmte nicht nur das Glykogen in der Leber, sondern auch im übrigen Körper — dies war notwendig zur Entscheidung der Frage, ob es sich um Verbrauch oder möglicherweise nur um eine Wanderung des Leberglykogens handelte — schließlich auch den Gesamtkohlenhydratgehalt der Tiere. Regelmäßig fand sich in der Leber der P-Tiere die größte Abnahme der Glykogenmenge gegenüber der der Kontrolltiere, aber auch die Glykogenmenge am übrigen Körper und die Menge der Gesamtkohlenhydrate war, und zwar durchgehend, bei den vergifteten Tieren kleiner. Daß das Muskelglykogen bei P-Vergiftung resistenter ist als das der Leber, hatte bereits Rosenbaum festgestellt. Aus der Gesamtheit der Versuche darf demnach der Schluß gezogen werden, daß bei der P-Vergiftung die Umwandlung der Kohlenhydrate der Norm gegenüber gesteigert ist. Außerdem liegt auch noch die Möglichkeit vor, daß die Bildung von Kohlenhydrat, die bekanntlich auch im Hunger normaliter statthat, besonders allerdings in die Erscheinung tritt, wenn gleichzeitig der Verbrauch herabgesetzt ist [N. Zuntz und Vogelius (20), T. Frentzel (21), E. Nebelthau (22), F. Rolly und C. Hirsch (23), Rolly (24)], durch die Vergiftung eine Hemmung erfährt. Diese Annahme wurde von G. Rosenfeld (25) gemacht zur Begründung der von ihm stammenden Beobachtung, daß die Fettleber bei P-Vergiftung als einzige durch Kohlenhydratdarreichung nicht geheilt wird bez. trotz gleichzeitiger Kohlenhydratzufuhr zustandekommt. Versuche, die E. Neubauer (17) über diesen Punkt im hiesigen Institut angestellt hat, haben demgegenüber die Möglichkeit erwiesen, bei Kaninchen, die längere Zeit gehungert haben, wenigstens im Winter selbst nach vorgängiger dreitägiger P-Vergiftung ansehnliche Glykogenmengen in der Leber nachzuweisen, sofern man den Tieren reichlich Traubenzucker zuführt; damit ist wahrscheinlich gemacht, daß die Tiere die Fähigkeit Glykogen anzubauen mindestens nicht völlig eingebüßt haben.

Eine weitere Frage ist, wie es kommt, daß es bei einem so rapiden Glykogenschwund, wie er von einigen der genannten Autoren besonders betont wurde, nicht oder doch nur sehr selten zum Uebertritt von Glukose in den Harn kommt. Was an Erfahrungen hierüber vorliegt ist Folgendes: zunächst wird von allen Untersuchern übereinstimmend angegeben, daß Glykosurie ein relativ seltenes Vorkommnis bei der P-Vergiftung ist. Beobachtet wurde sie am Menschen von O. Bollinger (26), A. Huber (27), Th. Frerichs (28), O. Reichel (29), M. Laub (30), R. v. Jaksch (31) und K. Walko (32). Letzterer, dem wir die Untersuchung des größten Materials verdanken, fand unter 141 Fällen auf der Prager medizinischen Klinik nur 6mal Glykosurie, und zwar in 4 Fällen erst in der zweiten Krankheitswoche; dabei ließ sich irgend welche gesetzmäßige Bedingung z. B. besondere Schwere der Fälle oder dergleichen durchaus nicht feststellen. In den Tierversuchen wurde Glykosurie fast immer vermißt. Bei anderen Vergiftungen, wobei es zu raschem Glykogenschwund kommt,

wie bei Kurare, Strychnin, Koffein und zu Sauerstoffmangel führenden [T. Araki (33)], ist Glykosurie bei gefütterten Tieren sehr häufig; dort ist der Glykogenschwund wohl meist durch eine nervöse oder chemische Beeinflussung der Leber direkt bedingt: es kommt zu Hyperglykämie und konsekutiver Glykosurie. Da es bei P-Vergiftung nur ausnahmsweise zu Glykosurie kommt, muß also auch der Mechanismus des Glykogenschwundes ein anderer sein. Aufklärung darüber muß das Verhalten des Blutzuckers geben. In der Literatur fanden sich Bestimmungen nur von Kaufholz. Bei normalen Tieren fand er 0,04 bezw. 0,121 %. Glukose im Blut bei Vergifteten 0,147, 0,244, 0,249, und je einmal 0,0 und 0,68 %; die beiden letztgenannten Werte sind so auffällig und unwahrscheinlich, daß es überhaupt nicht erlaubt scheint, den Kaufholzschen Zahlen völlig zu trauen. Es hat daher Herr Dr. E. Neubauer (17) noch einige Bestimmungen ausgeführt. Nach zahlreichen Vorbestimmungen zur Erprobung der Methodik wurde der Zucker unter Anlehnung an die Erfahrungen Pflüger's nach Allihn bestimmt. Bei zwei vergifteten Tieren, die vor und nach der Einfuhr des Giftes Traubenzucker erhalten hatten, ergab sich ein Blutzuckerwert von 0,11 bezw. 0,13 %, demnach keine solche Erhöhung, wie sie Zuckerübertritt in den Harn veranlaßt; übrigens bewegen sich auch drei Werte von Kaufholz eben um die Grenze des normalen herum [vergl. betreffs normaler Blutzuckerwerte bei Kaninchen U. Rose (35)].

Nach dem Ergebnis der Blutzuckerbestimmungen ist das Ausbleiben der Glykosurie trotz raschen Glykogenschwundes nicht verwunderlich; mag das Glykogen auch rasch schwinden, so rasch schwindet es eben nur in Ausnahmefällen, daß es zur Ueberladung des Blutes mit Zucker kommt. Wir haben demnach Grund den Glykogenschwund anders aufzufassen, wie bei den Vergiftungen oder Eingriffen (Piqûre), wobei es zu Glykämie kommt. Entweder wird bei der P-Vergiftung im Gegensatz zu jenen Glykogen nur in dem Maße umgewandelt als es verbraucht wird. Daraus würde die Annahme gesteigerten Verbrauchs als Ursache seines raschen Schwindens folgen. Bei dieser Annahme könnte man die Fälle, als wo es zu Glykosurie kommt, so erklären, daß die Leber den Zuckerverlust im Blut infolge gesteigerten Verbrauchs einmal überkompensiert. Mehrverbrauch von Glykogen ist übrigens nicht ohne Analogie; beim Fieber wird er auf Grund überzeugender Versuche von R. May (36) angenommen. Ob eine relative Störung des Fettverbrauchs hier oder dort vorliegt und die primäre Ursache darstellt, muß dahingestellt bleiben. Originelle Versuche von D. Baldi (37) und Graham Lusk (38), die ein entscheidendes Ergebnis nicht lieferten, seien nur der Vollständigkeit halber in diesem Zusammenhang angeführt. Es liegt aber noch eine zweite Möglichkeit zur Erklärung des rapiden Glykogenschwundes ohne konsekutive Hyperglykämie und Glykosurie vor: nämlich, daß infolge der Vergiftung das Glykogen bezw. der aus Glykogen stammende Zucker ganz oder teilweise in Milchsäure übergeht. Bei

Arsenvergiftung hat K. Morishima (128) das Vorkommen einer derartigen Umwandlung sehr wahrscheinlich gemacht. Andererseits haben ganz neuerdings E. Embden und M. Amalgia (146) bei Durchblutung der glykogenfreien Leber mit zuckerarmem Blut, keine oder geringe, bei Durchblutung der glykogenreichen Leber massenhafte Milchsäurebildung beobachtet, und G. Lusk und Mandel (129) haben gezeigt, daß die Milchsäure aus dem Blut und Harn P-vergifteter Tiere durch Phlorhidzin, mithin durch Entzuckerung, sich austreiben läßt. Es würde sich dabei um eine reversible Reaktion handeln; denn aus Milchsäure wird unter Umständen Zucker [G. Embden und H. Salomon (34)].

Die Assimilationsgrenze für Zucker scheint bei der Vergiftung oft etwas herabgesetzt zu sein; wenigstens beobachtete Laub einmal unter zwei Fällen, Walko in 68% seiner Fälle alimentäre Glykosurie, Frerichs und E. Münzer (39) vermißten sie, auch Welsch hat seinen P-vergifteten Kaninchen beträchtliche Glukosemengen subkutan beigebracht (2 g pro Kilo), ohne dadurch Zucker in den Harn zu treiben.

Topische Verschiebungen im Fettgehalt des Tierkörpers.

Quantitative Aenderung des Aetherextraktgehaltes der Organe. Während der Fettumsatz, wie wir sahen, wahrscheinlich gehemmt ist, ist ganz zweifellos festgestellt, daß der Fettgehalt gewisser Organe während der P-Vergiftung auf Kosten anderer zunehmen kann und in der Regel zunimmt. Das geht hervor aus der vergleichenden Bestimmung des Aetherextraktgehaltes von Organen normaler und P-vergifteter Menschen und Tiere und zwar ist diese Zunahme eine absolute. Zu den zunehmenden Organen gehört in erster Linie die Leber, dann das Herz; für die Niere ist es im höchsten Maße zweifelhaft. Entscheidend ist nur das Ergebnis der chemischen, nicht der mikroskopischen Untersuchung. Denn es ist zur Evidenz erwiesen, daß ein Organ mikroskopisch durchaus als verfettet imponieren kann, dessen Fettgehalt nicht die mindeste Zunahme erfahren hat. Worauf das Sichtbarwerden des Fettes in diesen Fällen beruht, ist ungewiß. Von einigen Seiten wird angenommen, daß es bei Infektionen und anderen zu trüber Schwellung bezw. zu Degeneration führenden Prozessen vielleicht infolge Säuerung — Ansäuern ist das gewöhnlich in der histologischen Technik zur Sichtbarmachung von Fett geübte Verfahren — und dadurch zu besonders artigem Abbau des Organeiweißes kommt, wodurch das Fett bezw. fettartige Körper sichtbar werden. Die auf die Leber bezüglichen Angaben stammen von Saikowski, v. Starck (40), A. Heffter (41), Kraus und Sommer. Sie sind mittelst der verschiedensten Methoden gewonnen und beziehen sich auf die Verhältnisse beim Menschen. Tierversuche stammen von Leo, Schmitt, Carbone (42), Rosenfeld, Heffter, V. Rubow (43), Stolnikow, Athanasiu und Polimanti. Die folgende Tabelle ermöglicht den Vergleich des Fettgehaltes normaler und P-vergifteter Menschenlebern:

Zustand	Aetherextrakt in % der feuchten Leber	Wassergehalt in % der feuchten Leber	Autor
normal	3,46	79,6	Heffter
„	3,28	68,4	do.
„	3,0	76,1	v. Starck
„	2,8	—	Kraus und Sommer
„	3,6	—	do.
P-Verg.	32,2 (1)	56,5 (1)	R. v. Hößlin (64)
„	29,8 (2)	60,0 (2)	v. Starck
„	23,3 (5)	61,0 (3)	do.
„	25,4 (4)	62,2 (4)	Heffter
„	26,7 (3)	64,4 (5)	v. Starck
„	22,9 (6)	66,4 (6)	Heffter
„	19,5 (7)	67,9 (7)	do.
„	37,5	—	Kraus und Sommer
„	37,7	—	do.

Die eingeklammerten Werte geben beim Aetherextrakt in steigender Reihe den fallenden Gehalt, beim Wasser das entgegengesetzte an. Die annähernde Uebereinstimmung weist darauf hin, wie schon früher Perls (63) annahm, daß das Fett an Stelle des Wassers in die Leber eingetreten ist und es sich nicht um eine einfache Addition des Fettes handelt.

Zunahme des Fettgehaltes des Herzens von Menschen und Tieren wurde festgestellt von L. Krehl (45), Kraus und Sommer, Leick und Winkler (46) sowie von Rubow und Rosenfeld. M. Kumagawa fand in den Muskeln bei 2 Fällen von P-Vergiftung 15,1—19,5 % Fett (auf Trockensubstanz berechnet), demnach eine wesentliche Vermehrung gegenüber der Norm. Betreffs der Niere sind die Angaben nicht völlig gleichlautend: Kraus und Sommer geben an in einem Fall beim Menschen eine sehr starke Zunahme gefunden zu haben. Dieser Befund steht vereinzelt da; in sehr zahlreichen Versuchen fanden sowohl Rosenfeld als Rubow niemals eine Vermehrung. Besonders beweisend sind die Zahlen des letzteren Forschers, weil er vor der Vergiftung die eine Niere exstirpierte und darin behufs Vergleichs derselben mit der darnach vergifteten den Fettgehalt bestimmte:

	rechte Niere (unvergiftet)		linke Niere (vergiftet)	
	Aetherextrakt	Lezithin	Aetherextrakt	Lezithin
	in Prozenten der Trockensubstanz			
Hund normal	13,8	—	13,6	—
„ „	15,2	—	14,9	—
„ „	19,46	(6,6)	21,28	(6,8)
„ „	14,0	(8,6)	14,9	(8,6)
„ hungernd	8,6	—	8,6	—
„ P-vergiftet	13,6	(7,8)	13,1	(7,1)
„ „ „	15,6	(8,5)	15,8	(8,3)

Quantitative Zusammensetzung des Aetherextraktes. Die bisher mitgeteilten Werte bezogen sich auf die Summe des Aetherextraktes. Es geht daraus natürlich nichts über die Qualität desselben hervor; diese festzustellen ist aber von entscheidender Bedeutung für die Frage, ob die Vermehrung Fett oder vielleicht Lezithin, Protagon oder ganz andere Lipoide betrifft; diese Möglichkeit ist umsomehr zu berücksichtigen, als Heffter nach Maßgabe sehr zahlreicher und eingehender Analysen fand, daß das Aetherextrakt der normalen Kaninchenleber mindestens zu 75 %, unter Umständen gar zu 99 % aus Lezithin besteht. In den Arbeiten von Leo und Taylor wurde nur das Nichtfett des Aetherextraktes bestimmt, in denen von Krehl, Athanasiu und Carbone dagegen sowie in den wohl einwandsfreiesten von Heffter und Rubow das Lezithin direkt.

Leo fand bei Fröschen keine Aenderung der Nichtfettmenge des Gesamttieres trotz schwankenden Aetherextraktgehaltes. Die Zahlen sind nach Heffter nicht beweisend, da auf 100 g erhitzt wurde, wobei Lezithin gespalten wird. Athanasiu erhielt bei seinen Fröschen mit einer delikateren Methode das gleiche Resultat. Auch er fand gegenüber der Norm keine Aenderung (17,7 % des Gesamtfettes in Lezithinform bei den vergifteten gegenüber 18 % bei den normalen; da sich der Fettgehalt nicht geändert hatte, hat sich demnach auch die Lezithinmenge nicht geändert). Taylor stellte eine geringe Abnahme des Nichtfettgehaltes des Gesamttieres während der Vergiftung fest.

	Normale Tiere	P-Tiere
Fett: Prozent des Aetherextraktes	86,1	84,6
Rest: „ „ „	13,9	15,4
„ : absolute Menge	0,63	0,54

Mit der Zusammensetzung speziell des Leberfettes beim Warmblüter beschäftigten sich Carbone und Heffter. Carbone's Versuchstiere waren Hunde, denen er vor der Vergiftung einen Leberlappen zur vergleichenden Bestimmung exstirpiert hatte.

	Leber vor	Leber nach Vergiftung
Gesamt-Aetherextrakt in Prozenten der feuchten Leber	1,85 %	2,75 %
Lezithin „ „ „ „ „	2,29 %	1,49 %

Das Tier war mit großen P-Gaben vergiftet. In anderen Fällen nach Vergiftung mit kleinen Gaben nahm das Lezithin zu. Heffter fand das Gleiche: gegenüber 2,2 %—3,07 % Lezithin bei gesunden Kaninchen fiel bei vergifteten Tieren der Gehalt auf 1,1 % bzw. der absolute Gehalt von 1,8 auf 0,88 g. Menschenlebern verhielten sich ebenso, normal hatten sie einen Lezithingehalt von 2,1 %, bei P-Vergifteten einen solchen von 1,56 %. Andererseits fand G. Lusena (47) in

der gesunden Leber gegenüber der vergifteten 1,6 % gegen 1,9 %, in der Niere 2,08 gegen 1,85 und im Herzen 1,58 % gegen 1,77. Ebensowenig fand A. Bonanni (48) bei sehr akuter Vergiftung eine wesentliche Aenderung.

Ueber die Zusammensetzung des Aetherextraktes des Herzens bei der P-Vergiftung liegen Untersuchungen von Krehl und Rubow vor. Ersterer fand in einem Fall beim P-vergifteten Menschen nicht mehr Lezithin als beim Normalen — die absoluten Zahlen für Lezithin sind von einer derartigen Konstanz, daß es angängig ist, zu vergleichen — obwohl der Gehalt an Aetherextrakt viel höher war als normal. Demnach hätte also nur das eigentliche Fett zugenommen.

Rubow fand folgendes:

	Herz		
	Aetherextrakt	Lezithin	Fett
	in Prozenten der Trockensubstanz		
Normaler Hund	12,6	8,3[1])	4,3
Hungernder „	11,18	7,5	3,69
P-vergifteter „	11—20	7,9—8,9	3—11

Auch der Lezithinbestand der Nieren bleibt, wie aus den eingeklammerten Zahlen im Versuch Rubow's oben S. 729 hervorgeht, unverändert.

Aus der Gesamtheit der Versuche läßt sich schließen: Leber und Herz, nicht aber Niere, werden bei P-Vergiftung fettreicher. Das Lezithin in der Leber nimmt absolut und prozentual ab. Das Lezithin des Herzens nimmt entsprechend der Fettzunahme zu. Das Lezithin der Niere bleibt wie das Fett der Menge nach unverändert.

Ursache der Fettzunahme in Leber und Herz.

Ein großer Teil des Interesses, das man schon lange den Erscheinungen der P-Vergiftung entgegenbringt, war bedingt durch das Bestreben über die Abstammung des Fettes, insbesondere über die Möglichkeit seiner Bildung aus Eiweiß zu Klarheit zu gelangen. Da wir nicht eine Darstellung der Geschichte, sondern des heutigen Wissenstandes zu geben haben, dürfen wir die an sich interessanten Kontroversen in dieser Frage übergehen und uns mit dem Resumé begnügen: das Fett, das wir bei P-Vergiftung in vermehrter Menge in einzelnen Organen finden, ist nicht in loco entstanden, sondern aus

1) Darnach ist auch im normalen Herzen wie in der Leber weitaus der größere Teil des Aetherextraktes in Form von Lezithin vorhanden (hier ca. 70 %). Beim Muskel verhält es sich nach Rubow anders, indem hier nur ca. 35 % des Aetherextraktes in Lezithinform existiert. Die Aetherextraktabnahme im Hunger betrifft hier wesentlich das Fett.

anderen Körperregionen eingewandert. Beweise dafür liefern die Ergebnisse aus folgenden Untersuchungen:

1. Feststellung des Verhältnisses des Fettbestandes des Körpers zu dem der Organe [Leisering (49), A. Lebedeff (50), v. Starck, Rosenfeld, Fibiger (51)].

2. Fütterungsversuche mit körperfremdem Fett (Lebedeff, Rosenfeld).

3. Untersuchung der chemischen Beschaffenheit des Fettes in den verfetteten Organen (Lebedeff, Rosenfeld).

4. Bestimmung des Gehaltes des Blutes und der Lymphe an Fett [L. Daddi (52), C. Mehu (53), Rosenfeld].

Uebrigens sei bezüglich dieser Frage auf die ausführliche Darstellung Rosenfeld's in den Ergebnissen der Physiologie verwiesen, dem wir die eingehendsten Versuche auf diesem Gebiete verdanken.

Leisering war wohl der erste, der die Bedeutung des Ernährungsstandes für das Zustandekommen der Fettleber richtig erkannte und deutete. Er untersuchte die Leichen von 4 Hühnern, die an P-Vergiftung zugrunde gegangen waren, fand bei zweien davon typische Fettleber bei zweien nicht, und sagt darüber:

„Zwei Hühner waren fast fettfrei wahrscheinlich wegen der Begattungszeit. Sie zeigten auch keinen Ikterus. Aus den Sektionsbefunden geht unzweideutig hervor, daß die P-Vergiftung nicht unter allen Umständen und direkt mit der Leber in Beziehung steht. Es wäre sonst nicht einzusehen, warum die mageren Hühner nicht ebensogut wie die fetten Fettlebern gezeigt haben sollten. Nimmt man nun weiter an, die Fettlebern der Hühner seien wirklich durch die P-Vergiftung entstanden, und nicht schon früher dagewesen, so kann man folgerichtig dem P in bezug auf die Fettleber nur eine präparatorische Bedeutung beilegen und ihm lediglich die Eigenschaft zuschreiben, eine größere und außergewöhnliche Verflüssigung des Fettes zustande gebracht und so der Fettresorption und Fettinfiltration Tür und Tor geöffnet zu haben. Spätere Fälle oder Versuche an Tieren müssen natürlich lehren, ob sich die Bildung der Fettlebern immer an eine gute Nahrung knüpft, oder ob sie auch ohnedies bei P-Vergiftung zustande kommen kann."

Der zweite war Lebedeff, der auf Grund weiter unten zu besprechender Befunde zum ersten Mal die Wanderungstheorie bewußt vertrat und im Zusammenhang damit erwähnt, daß ein sehr abgemagerter Patient der Kußmaul'schen Klinik eine Fettleber nicht aufwies. v. Starck betonte dann ausdrücklich das Vorkommen einer atrophischen Form der P-Vergiftung auf Grund des gleichen, mehrfach erhobenen Befundes. Schließlich hat Rosenfeld ad hoc gut erdachte Versuche ausgeführt, wobei er zur Evidenz zeigen konnte, daß bei sog. fettärmsten Tieren eine Fettleber nicht zustande kommt.

	Leberfett % der Trockensubstanz	Leberfett absolut	Körperfett absolut	Leberfett % des Körperfettes
Hungerhühner, normal . .	10,1	—	—	—
	9,43	0,451	7,37	6,0
	5,56	0,157	3,397	4,7
Hungerhühner, P-vergiftet .	6,8	0,196	4,494	4,4
	12,0	0,346	3,52	9,8
	10,1	0,654	4,52	14,0

Rosenfeld's Befunde wurden von Fibiger bestätigt. Wenn also im übrigen Körper Fett fehlt, kommt es auch nicht zu Fettleber; also entsteht das Fett auch nicht in der Leber, sondern wandert aus anderen Körperregionen ein. Im wesentlichen stammt es aus dem zwischen den Organen abgelagerten Fett. Lebedeff hatte das schon aus dem Vergleich der Analysen von Unterhautbindegewebe und Leberfett erschlossen.[1]) Polimanti und Athanasiu sowie Kraus und Sommer behaupteten es auf Grund der Beobachtung, daß bei gleichgebliebenem Gesamtfettgehalt des Tieres die Leber sich an Fett anreicherte. Ferner liefert eine wesentliche Stütze dieser Anschauung der ebenfalls von Lebedeff zuerst gemachte Befund, wonach nach Fütterung mit fremdem Fett bei nachträglicher P-Vergiftung das fremde Fett sich in der Leber findet. Das gleiche Experiment mit gleichem Resultat hat Rosenfeld wiederholt und erweitert. Leick und Winckler machten die gleiche Herkunft für das Herzfett wahrscheinlich. W. Woltke's (54) Versuche mit Bestimmung der Verseifungszahlen ergaben nicht die gleichen klaren Resultate, da die Zahlen sehr stark schwanken.

Weitere Versuche in dieser Richtung betreffen die Verfütterung von Jod- und Sudanfett [E. Schwalbe (55), E. Cavazza (56), G. Wells (57)]. Schwalbe fand erst nach der Vergiftung Jodfett in der Leber, zu ähnlichen Ergebnissen führte Cavazza's Versuch, wogegen Wells zu bindenden Schlüssen nicht gelangte [vergl. auch W. Lindemann (58)].

Das Schlußglied der Kette bildet schließlich der Nachweis, daß bei P-Vergiftung der Fettgehalt des Blutes stark ansteigt (Daddi, Méhu, Rosenfeld). In der Leber ferner soll sich am meisten Fett da finden, wo am meisten Blut ist [Cornil und Brault (59)]. Bonanni (48) fand eine progressive Erhöhung des Aetherextraktgehaltes des Blutes und der Lymphe; im Blut soll sie nach Unterbindung des Ductus thoracicus ausbleiben.

Ist somit gezeigt, daß die Aetherextraktvermehrung in Leber und Herz durch eine Einwanderung von Aetherextrakt auf dem Blutwege aus anderen Organen her zustande kommt, so haben wir im speziellen

1) Kraus und Sommer fanden allerdings eine verschiedene Jodzahl für die beiden Fette.

noch die Frage zu erörtern: was wandert, wie wandert es und warum wandert es.

Auf die erste Frage sollten wir Aufschluß erlangen durch die bereits mitgeteilten Analysenergebnisse des Mehr an Aetherextrakt in Leber und Herz. Diese weisen darauf hin, daß es sich um sehr komplizierte Verhältnisse handelt, da bei der Leber nur das Fett zunimmt, Lezithin sogar abnimmt (Heffter), beim Herzen dagegen beides zunimmt (Rubow). Betreffs des Leberfettes hat Waldvogel (60) angenommen, daß es zum Teil aus Lezithin in loco entsteht. Abgesehen davon, daß die von Waldvogel benutzten Methoden nach Maßgabe einer Nachuntersuchung von T. Meinertz (130) nicht einwandsfrei sind, ist gegen seine Annahme einmal alles das zu sagen, was für die Fettwanderung oben ins Feld geführt wurde, insbesondere aber, daß Lezithinabnahme als Ursache für eine absolute Zunahme des Aetherextraktes überhaupt gar nicht in Frage kommt. Auch über die Form, in der das Fett im Blut wandert, ist Sicheres nicht bekannt. Zum Teil geschieht es vielleicht in Form von Lezithin[1]): Wenigstens fand Fr. Miescher (61) bei seinen Untersuchungen über die Fettwanderung beim liquidierenden Rheinlachs im Aetherextrakt des Blutes reichlich Lezithin, „welches dann unter Bildung freier Fettsäuren und Seifen zersetzt wird und schwindet“. Spezielle Untersuchungen stehen aus. Wahrscheinlich wandert aber ein Teil des Fettes auch in freier Form; Taylor (62) will sogar bei 9 vergifteten Fröschen im Gegensatz zu normalen nach der Verdauungsmethode nicht mehr Fett extrahiert haben, als ohne diese, so daß er daraus auf einen ganz besonderen Spaltvorgang schließt. Es wäre sehr erwünscht, diese äußerst wichtige Angabe beim P-vergifteten Warmblüter nachzuprüfen.

Die Fettwanderung ist bekanntlich kein für die P-Vergiftung spezifisches Vorkommnis; sie tritt bei vielen anderen Vergiftungen und im Hungerzustand ebenfalls auf; in diesen Fällen ist sie gerade wie bei der P-Vergiftung dadurch kenntlich, daß sie zu einer Ueberfüllung gewisser Organe wie Leber und Herz mit Fett führt; es besteht aber kein Zweifel, daß sie ein physiologisches Vorkommnis darstellt und daß die Entleerung der Fettdepots, wenn irgendwo im Organismus Bedarf vorliegt, auf Fettwanderung beruht. Ein Unterschied zwischen dieser physiologischen und der pathologischen besteht aber insoferne, als letztere auch dann nicht aufhört, wenn in den Organen kein Bedürfnis nach Fett mehr vorliegt: daher unter pathologischen Verhältnissen die Fettanhäufung in Leber und Herz. Diese scheint auf das völlige oder teilweise Versagen eines sonst durch die Verbrauchsgröße mindestens indirekt bestimmten Regulationsmechanismus hinzuweisen. Welcher Art dieser ist, darüber lassen sich nicht viel mehr als Vermutungen äußern. In Betracht kommen wohl zwei Möglichkeiten. Entweder die Regulation geht auf dem Blutweg vor sich, ist also chemisch, oder nervös. Was erstere

1) Dies ist zum größeren Teil an die Eiweißkörper des Blutserums gebunden (vergl. Miescher loc. cit. S. 321.)

Annahme anbetrifft, so hat Miescher in seinen bewunderungswürdigen Untersuchungen am Lachs es im höchsten Maße wahrscheinlich machen können, daß die durch das Wachstum der Geschlechtsorgane bewirkte Blutüberfüllung dieser, die noch durch das Milzwachstum unterstützt wird, zu einer sekundären Blutverarmung der Regionen führe, die gerade minderen Bedarf haben und, daß der dadurch bedingte relative Sauerstoffmangel an diesen Orten nun zu einer Gewebeverflüssigung führe, an der sich auch und zwar in hervorragendem Maße das Fett beteilige. Im Anschluß an diese Beobachtung diskutiert Miescher auch die Frage, ob nicht vielleicht auch gerade bei der P-Vergiftung die Fettwanderung Folge einer in den Fettlagern, vielleicht infolge besonderer vasomotorischer Veränderungen gesetzten, relativen Sauerstoffarmut sei. Die Hypothese ist um so bestechender, als gerade die Fettdepots besonders gefäßarm sind, also unter einer relativ geringfügigen Sauerstoffarmut besonders leicht leiden müssen; ob man sich darunter eine Art Autolyse der dünnen Fettzellmembranen oder was sonst vorzustellen hat, ist ungewiß. Mag diese Erklärung Mieschers für physiologische Verhältnisse zu Recht bestehen; bei der P-Vergiftung haben wir keine Anhaltspunkte für die Annahme einer ungenügenden Zirkulation im Fettgewebe. Für den Mechanismus einer ev. chemischen Regulation käme aber noch eine andere Erklärungsmöglichkeit in Betracht. Es könnte bei der Vergiftung die Blutbeschaffenheit verändert sein. Hieran hat bereits Lebedeff seinerzeit gedacht. Man könnte z. B. versucht sein, etwa an einen analogen Regulator für die Lösung des Fettes zu denken, wie ihn die Größe des Blutzuckerbestandes für die Invertierung des Glykogens darstellt. Man könnte sogar versucht sein, dem Blutzuckergehalt auch für die Regelung des Blutfettgehaltes eine gewisse Rolle zu vindizieren, da Rosenfeld mit Sicherheit nachweisen konnte, daß man in manchen Fällen abnormer Fettanhäufung in der Leber diese durch gleichzeitige Kohlenhydratdarreichung rückgängig machen kann. Für die P-Vergiftung soll dies allerdings nicht zutreffen, da hierbei die Leber die Fähigkeit Glykogen anzuhäufen, eingebüßt haben soll. Wenn dies nun auch nicht völlig der Fall zu sein scheint, so lassen sich doch kaum irgend klare Vorstellungen über diese mögliche Bedeutung des Blutzuckergehaltes bilden. Gegen das Bestehen eines derartigen Kausalnexus spricht a priori auch die Tatsache, daß pankreaslose Hunde gleichzeitig Fettleber und hohen Blutzuckergehalt haben. Zu erinnern ist in diesem Zusammenhang nur daran, daß der Blutzucker sehr wahrscheinlich im Blut gebunden ist, und daß, sobald das Bindungsvermögen überschritten wird, freier Zucker zirkuliert und austritt. Nun ist auch in der Norm ein großer Teil des Fettes im Blut gebunden. Miescher fand nach vorheriger Koagulation des Blutes wesentlich mehr Aetherextrakt als ohne diese Operation. Ob Beziehungen zwischen der Bindung des Zuckers und des Fettes bestehen, ist ungewiß. A. E. Taylor (62) fand nun, wie wir sahen, daß bei P-vergifteten Fröschen alles Fett im Körper in freiem Zustand vorhanden ist, im Gegensatz zu normalen, bei denen sich ein großer Teil erst nach Verdauung ausäthern läßt. Ob die Blutsäurung hierbei eine

Rolle spielt, diese Frage sei nur aufgeworfen, weil sowohl bei P-, als bei anderen Vergiftungen und auch bei Coma diabeticum[1]) Herabsetzung der Blutalkaleszenz fast die Regel ist.

Die nervöse Regulation können wir uns vielleicht so vorstellen, daß bei Bedarf von Verbrennungsmaterial die hungrigen Zellen auf dem Weg über das Nervensystem die Depots verständigen und diese erst Glykogen, nach dessen Verbrauch, Fett senden. Eine Störung könnte dadurch eintreten, daß der Verbrauch durch die Zellen gestört ist, sei es infolge besonderer Zellveränderung oder infolge Angebotes des Fettes in einer für die Zelle unangreifbaren Form. Sollte damit vielleicht die reiche Resorption von Chylus bei P-vergifteten Tieren [Sotnitschewsky (133)] in Verbindung stehen? In beiden Fällen bleiben die Zellen hungrig, die Fettdepots gereizt und so kommt es zu der dauernden Fettauswanderung aus den Depots und Niederlage des Unbenutzbaren am Verbrauchsort. Betreffs anderer Hypothesen vergl. Rosenfeld.

Der Eiweißumsatz.

Die N-Ausscheidung bei Mensch und Tier ist häufig Gegenstand der Untersuchung gewesen.

Bei Menschen wurde sie untersucht von O. Schultzen und L. Rieß (70), Rieß (71), A. Fränkel (72), von Stark, Poore (73), A. Huber (74), G. Badt (75), E. Münzer (76), M. Laub (77), S. de Rossi (78), O. Reichel (79), G. Rem Picci (80). Nehmen wir die Untersuchungen aus, wo entweder nicht die gesamte Harn-Tagesmenge oder erst sub finem vitae untersucht wurde, in welch letzterem Fall eine eventuelle Verminderung der Stickstoffausscheidung ohne spezielles Interesse ist, so bleiben von einwandsfreien Untersuchungen die von v. Stark, Münzer, Laub und vor allem, weil mit vollständiger Bilanz, Badt, der unter von Noorden's Leitung arbeitete.

Aus all diesen Untersuchungen geht hervor, daß die Stickstoffausscheidung gegen die Norm wesentlich gesteigert ist; und zwar beginnt die Vermehrung oft erst am zweiten Tag, wahrscheinlich weil am ersten noch Glykogen an Stelle des Eiweißes verbrannt wird. Zahlreiche Tierversuche [O. Storch (83), T. Bauer (81), P. Cazeneuve (82), R. Engelien (84), Thibaut (85), A. Kast (86), D. Lo Monaco (87), A. Fränkel und Röhmann (88), Welsch] haben zum gleichen Resultat geführt. Nur F. A. Falck (89), der seine Hunde mit so großen Dosen vergiftete, daß sie binnen 24 Stunden starben, fand natürlich Herabsetzung der Stickstoffausscheidung. Dabei ist es, wenigstens qualitativ, gleichgiltig, ob die Tiere im Hunger- oder im gefütterten Zustand waren. Uebrigens wurde auch in diesen Tierversuchen mitunter am ersten Tag ein Sinken oder doch nur geringfügiges Ansteigen der N-Ausscheidung beobachtet.

---

1) Hier wird bekanntlich Lipämie, d. h. das Vorkommen von freiem Fett im Blut auch bei nicht notwendigerweise erhöhtem absoluten Gehalt oft beobachtet [Schwarz (65)].

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse betreffend die Beteiligung des Fettes, Kohlenhydrates und Eiweißes am Gesamtumsatz.

Der Gesamtumsatz ist gegenüber der Norm herabgesetzt. Der Umsatz des Eiweißes ist sicher, der der Kohlenhydrate wahrscheinlich der Norm gegenüber gesteigert, woraus sich die Annahme einer relativ beträchtlichen Einschränkung des Fettumsatzes mit Notwendigkeit ergibt, die auch durch zahlreiche direkte Versuche wahrscheinlich gemacht ist.

Blutalkaleszenz.

Nach den zahlreichen, eingehenden Analysen von H. Meyer (66) ist der Kohlensäuregehalt des arteriellen Kaninchenblutes während der P-Vergiftung um 50—80 % geringer als in der Norm. Dies Ergebnis wurde mehrfach bestätigt, so von Fr. Kraus (68), A. Loewy und E. Münzer (67). Ersterer Forscher fand in einem Fall auch beim Menschen einen sehr tiefen Kohlensäurewert. Auch nach Ausweis titrimetrischer Bestimmungen von Jaksch (69) ist die Blutalkaleszenz herabgesetzt. Ursache ist das Auftreten von Säuren im Blut (vergl. weiter unten), als Milchsäure und, aus dem gesteigerten Eiweißzerfall resultierende, Schwefel- und Phosphorsäure.

Mischung der N-haltigen Bestandteile des Harnes.

Nachdem in früherer Zeit im Harn bei P-Vergiftung Schultzen und Rieß sowie A. Fränkel, allerdings mittelst einer heutigen Ansprüchen nicht mehr genügenden Methodik, im Verhältnis zum ausgeschiedenen Gesamtstickstoff ganz wenig Harnstoff gefunden haben wollten, sind neuerdings über diesen Punkt gute Untersuchungen angestellt worden von Badt, Münzer und Laub.

Badt fand an 2 Tagen in 2 Fällen, an denen ein N-Verlust vom Körper von je 15 g stattfand:

	ges. N	$\overset{+}{U}N$ [1])	$\overset{-}{U}N$	NH_3N	Rest N
1.	100	69,9	3,14	7,77	19,19
2.	100	41,7	0,01	25,8	32,49

Münzer's Bestimmungen ergaben folgendes:

	ges. N	$\overset{+}{U}N$	$\overset{-}{U}N$	NH_3N	Rest N
1.	100	73,5	—	—	—
2.	100	—	1,12	16,6	16,6
3.	100	—	1,76	12,31	—
4.	100	82,5	1,98	7,9	—
5.	100	75,8	2,0	13,1	
6.	100	83,0	—	8,9	

1) Die angewandte Methode ist nicht einwandsfrei.

	ges. N	$\overset{+}{U}N$	$\overset{-}{U}N$	NH_3N
7.	100	82,1	—	7,9
8.	100	—	—	17,7
9.	100	—	—	13,3
10.	100	—	—	18,3
11.	100	—	—	16,6
12.	100	—	—	11,0
13.	100	—	—	6,2 $NaHCO_3$ per os

In der Beobachtung Laub's schwankte der $\overset{+}{U}N$ in % des ges. N zwischen 72 und 90. Vergleichen wir mit den eben angeführten beim normalen Menschen gewonnene Werte:

	ges. N	$\overset{+}{U}N$	$\overset{-}{U}N$	NH_3N	Extraktiv-N	Amido-säure-N
C. v. Noorden (90)	100	84—87	1—3	7—10	—	—
O. Hammarsten (91)	100	84—91	1—3	2—5	7—12	—
W. Camerer (92)	100	83—87	—	—	—	—
M. Pfaundler (93)	100	78	—	—	—	4,8
M. Krüger und J. Schmid (94)	100	—	—	—	—	2,5—6,0

Auch beim Hund ist keine wesentliche Abnahme des $\overset{+}{U}N$ gefunden und auch sein NH_3 ist relativ vermehrt (Engelien, Pfaundler).

Sehen wir von den Harnstoffwerten Badt's ab, da sie nach einer zu geringe Werte gebenden Methode gewonnen sind und vergleichen wir die Normalwerte mit denen Münzer's, die deshalb so wertvoll sind, weil die Untersuchungen in allen möglichen Stadien der P-Vergiftung durchgeführt worden sind, so ergibt sich, daß bei der P-Vergiftung ein fast ebenso großer Prozentsatz des Harnstickstoffs in Harnstoffform den Organismus verläßt wie beim normalen. Die Werte liegen wohl meist an der unteren Grenze und sinken auch ab und zu etwas darunter; die Ursache hiervon ist die gegenüber der Norm meist etwas. mitunter beträchtlich gesteigerte NH_3-Ausfuhr, die auf Kosten des Harnstoffs statt hat. Addiert man die Harnstoff-N- und Ammoniak-N-Werte, so gelangt man zu der gleichen Summe wie in der Norm. Die gesteigerte NH_3-Ausscheidung ist offenbar Folge von Säurung; denn sie ließ sich in einem Fall bei Münzer, s. o. Fall 9, durch $NaHCO_3$ stark drücken. Für den sog. Reststickstoff bleiben in Münzer's Fällen nur ca. 8 %. mithin kaum mehr als auch in der Norm gefunden werden. Daraus geht zur Evidenz hervor, daß Körper, die sonst im Harn nicht gefunden werden. selbst im Fall ihres Auftretens bei P-Vergiftung quantitativ sehr zurücktreten. Besonderes Interesse hat das event. Auftreten von Amidosäuren. Pfaundler hat bei 2 Hunden vor und während P-Vergiftung den sog. Amidosäurestickstoff in % des gesamten N bestimmt und fand folgendes:

Hund 1. normal 2,26 % nach Vergiftung 5,13 % Amidosäurestickstoff.
„ 2. „ 4,33 % „ „ 7,0 % „

Die Ausschläge sind geringfügig aber deutlich. Die Frage, ob die Vermehrung des Amidosäure-N auf Kosten des Harnstoff-N geschieht, was nach Pfaundler's Analysen der Fall zu sein scheint, ist noch nicht ganz sicher zu entscheiden.

Komponenten der Rest-N-Fraktion.

Oxyproteinsäure. Diese von R. Gottlieb und St. Bonzynski (95) als normaler Harnbestandteil entdeckte Substanz wird bei der Amidosäurebestimmung mitbestimmt. Nach den sorgfältigen Untersuchungen der genannten Forscher schwankt ihr Anteil am Gesamt-N in der Norm zwischen 2—3 % des normalen Harns. Nach Pfaundler's Zahlen würde sie demnach in der Norm fast den ganzen Amidosäure-N und, da sie nach den Angaben ihrer Entdecker bei P-Vergiftung vermehrt ist, auch hier das Plus der Restfraktion decken. Dazu würde die Vermehrung des neutralen Schwefels im P-Harn stimmen, obzwar diese Erscheinung auch noch andere Deutungen zuläßt (s. u.).

Kynurensäure. Sie wird nach L. Mendel und Schneider (131) von P-vergifteten Hunden in vermehrter Menge ausgeschieden.

Pepton. Von Gerhardt sowie von Schultzen und Rieß stammen die ersten Angaben über das Vorkommen von Pepton im Harn bei P-Vergiftung. Könnte es sich in den Fällen jener Autoren auch noch um Eiweiß gehandelt haben, so besteht doch nach den genauen Untersuchungen von E. Maixner (97), Jaksch (98), Münzer (100), W. Fischel (132) und W. Robitschek (99) kein Zweifel mehr darüber, daß in manchen Fällen von P-Vergiftung, wo Koch- und Essigsäure-Ferrozyankaliumprobe negativ ausfallen, im Harn ein Körper vorkommen kann, der Biuretreaktion gibt (Nachweis und Bestimmung nach Hofmeister und Devoto). Namentlich Robitschek fand hohe mit Zunahme der Krankheitssymptome allmählich sinkende Werte. Welcher Art der Körper, ist unsicher. Gewiß ist nur, daß er mit dem von E. Harnack (101) im Hundeharn nachgewiesenen sog. „peptonartigen" Körper gar nichts zu tun hat, da dieser nicht einmal Biuretreaktion gibt.

Cystin. Beim P-vergifteten Hund behauptet E. Goldmann (102) Zunahme eines Schwefel leicht abspaltenden Körpers gefunden zu haben, den er für cystinartig hielt. E. Petry (103) fand ebenso, wie man im Gegensatz zum Autor selbst aus seinen Zahlen wohl schließen darf, die höchste absolute Zahl für leicht abspaltbaren Schwefel im Hundeharn bei P-Vergiftung. Die gleiche Tatsache registriert auch L. Blum (104), ohne daß es ihm übrigens trotz sorgfältigsten Suchens gelungen wäre, den S-haltigen Körper darzustellen. Dagegen konnte er mit Sicherheit zeigen, daß Cystin vom P-vergifteten Hund ebenso verarbeitet wird wie vom normalen.

Amidosäuren. a) Glykokoll. Dieser Körper, der nach Ausweis der neusten Untersuchungen [G. Embden (105), F. Samuely (106)] regelmäßig im Menschenharn vorzukommen scheint, wobei allerdings noch unsicher ist ob in freiem Zustand oder als Bestandteil komplexerer Ver-

bindungen und zwar anderer als der Hippursäure, wurde bei P-vergifteten Kaninchen gefunden von J. Wohlgemuth (107) sowie E. Abderhalden und P. Bergell (108).

b) Alanin. Das Vorkommen dieser Amidosäure im Harn eines P-vergifteten Menschen wurde von Wohlgemuth wahrscheinlich gemacht.

c) Eine optisch aktive nicht näher charakterisierte Amidosäure soll sich nach Angabe der zuletzt genannten Autoren im Harn P-vergifteter Tiere finden.

d) Leuzin. Nachdem bereits früher O. Wyß (109) und J. Ossikowsky (125) sowie Fränkel das Vorkommen dieses Körpers im Harn moribunder P-vergifteter Menschen sehr wahrscheinlich gemacht hatten, wurde er elementar-analytisch von H. Blendermann (110) nachgewiesen, und zwar ebenfalls erst einen Tag vor dem Tode des betreffenden Patienten. In weitaus der Mehrzahl der z. T. sehr genau daraufhin untersuchten Fälle wurde dagegen Leuzin vermißt [Schultzen und Rieß, Rieß, F. Hoppe-Seyler (111), Poore, Huber, Irsay, Münzer und Badt].

Beim P-vergifteten Tier wurde Leuzin im Harn bisher immer vermißt.

e) Tyrosin. Auch dieser Körper wurde im Harn bei P-Vergiftung von Blendermann elementar-analytisch nachgewiesen, mikroskopisch und durch Farbreaktionen von Wyß, Ossikowsky, Fränkel, Poore, v. Starck, Rieß und Irsay. Fraglich war sein Vorkommen in einem Fall von Münzer. Vermißt wurde Tyrosin in 30 Fällen von Rieß, in 10 Fällen von Schultzen und Rieß, ferner von Blendermann, Hoppe-Seyler, Badt und Münzer. Demnach scheint es beim Menschen wohl etwas häufiger als Leuzin aber auch keineswegs regelmäßig aufzutreten. Beim Hund ist es nie gefunden worden mit Ausnahme eines übrigens etwas fraglichen Falles von G. Lusk (112).

Bedeutung des Auftretens von Amidosäuren.

Während wir über die Ursache der Vermehrung der Oxyproteinsäure, sowie des Auftretens von Pepton- und zystinartigen Körpern mangels vorliegender Untersuchungen gar nichts aussagen können, haben wir uns eingehender mit der Frage nach der Bedeutung des Auftretens der Amidosäuren zu beschäftigen. Dem Auftreten dieser Körper im P-Harn, im wesentlichen dem des Leuzins und Tyrosins, da die anderen erst in allerjüngster Zeit nachgewiesen wurden, hat man vom Moment des ersten Nachweises bis auf den heutigen Tag das größte Interesse entgegengebracht: denn ganz allgemein wohl glaubte man sie als Zwischenprodukte des normalen Stoffwechsels auffassen zu dürfen, deren weiterer Abbau unter den besonderen Bedingungen der P-Vergiftung gehindert sei. Eine derartige Annahme ist aber a priori kaum gestattet. Das Auftreten von Amidosäuren bei der P-Vergiftung beweist nur, daß der Organismus solche bilden kann, nicht aber, daß er sie in der Norm auch bildet. Ebenso wie wir durch Einführung gewisser Gruppen den Abbau sogar relativ einfacher organischer Körper in verschiedene Richtungen lenken können,

ebenso sind wir auch imstande durch besondere Bedingungen, z. B. Einführung besonderer Gruppen in das Protoplasma dessen Zersetzungsrichtung zu beeinflussen; Beispiele dafür liefert die Antikörperbildung und Glykokollbeistellung bei Einführung von Benzoesäure. Wir haben aber kein Recht anzunehmen, daß z. B. auch in der Norm etwa ebensoviel Glykokoll abgespalten wird, wie nach der Einfuhr von Benzoesäure. Ebensowenig dürfen wir ohne weiteres aus dem Vorkommen der Amidosäuren im P-Harn ihre normale Bildung erschließen; die P-Zufuhr kann, wie etwa die Benzoesäurezufuhr, dadurch daß sie besondere Bedingungen setzt, das Protoplasma veranlassen von den vielen ihm möglichen Wegen einen besonderen einzuschlagen. Es frägt sich nun, ob wir Anhaltspunkte dafür haben, daß Amidosäuren im normalen Stoffwechsel entstehen. Je nach dem Ergebnis dieser Voruntersuchung, wird sich die Beurteilung der Bedeutung ihres Vorkommens im P-Harn zu richten haben. Sicher entstehen diese Amidosäuren bei Eiweißverdauung im Darmkanal; denn dort hat man sie gefunden. Intermediär entsteht regelmäßig Glykokoll nach Einführung von Benzoesäure bezw. Salizylsäure, eventuell auch anderer Körper, und ist unter diesen Umständen gepaart mit diesen Substanzen im Harn nachweisbar. Ob es auch ohne Einführung dieser Paarlinge entsteht, ist ungewiß. Im Blut, den Organen und dem Harn findet man Leuzin unter normalen Verhältnissen nicht, selbst nicht nach Verfütterung sehr großer Mengen per os [Abderhalden und Bergell (108) beim Hund, A. Loewy und C. Neuberg (116) beim Menschen]. Nur nach intravenöser Einführung beim Kaninchen [K. Stolte (117)] gelingt der Nachweis einer Amidosäurevermehrung im Harn. Auch Tyrosin geht nicht leicht in den Harn über. Beim Kaninchen findet man nach Verabreichung größerer Mengen per os Tyrosinhydantoin im Harn (Blendermann), nach intravenöser Injektion vermehrte Ausscheidung von Amidosäuren (Stolte). Näheres s. u. Natürlich besagt der negative Befund nichts gegen die Bildung in der Norm, da der Organismus in ausgedehntem Maße Leuzin verbrennt. Mehr als über die von Leuzin wissen wir über die Bildung von Tyrosin in der Norm. Auch diese Säure wurde bei Fleischverdauung im Darminhalt gefunden. Es ist aber auch sicher, daß sie im intermediären Stoffwechsel entsteht. Es finden sich nämlich auch bei Hungertieren, deren Darm gründlich entleert worden war [E. Baumann (118)] und bei keimfrei ernährten Meerschweinchen [G. Nuttal und H. Thierfelder (119)] im Harn dauernd Körper, die aus dem Tyrosinabbau hervorgehen; letzteres wird durch die Tatsache bewiesen, daß man sie nach Fütterung mit reichlichen Tyrosinmengen in vermehrter Menge im Harn findet. Es sind Desamidierungs- und Oxydationsprodukte des Tyrosins, die sogenannten aromatischen Oxysäuren, Paraoxyphenylpropionsäure und Paraoxyphenylessigsäure. Nicht in der Norm aber nach reichlicher Tyrosinfüttung findet man auch Paraoxyphenylmilchsäure. Ferner sprechen dafür mit höchster Wahrscheinlichkeit die Befunde bei Alkaptonurie, auf die hier nicht des Näheren einzugehen ist. Zusammenfassend können wir demnach sagen:

Für Glykokoll und Leuzin ist intermediäre Entstehung unter normalen Verhältnissen ungewiß, für Tyrosin in hohem Maße wahrscheinlich. Wie ist demnach das Auftreten dieser Substanzen bei P-Vergiftung zu beurteilen? Um zu einem Verständnis hierfür zu gelangen, haben wir zunächst zu entscheiden, ob das Auftreten der Amidosäuren eine für die P-Vergiftung spezifische Störung bedeutet. Das ist nicht der Fall. Einmal nicht in dem Sinne, daß P-Vergiftung unter allen Umständen von dem Auftreten von Amidosäuren begleitet sein muß, fehlen sie doch in vielen Fällen: es handelt sich also nicht etwa um eine qualitative Störung. Zum anderen nicht in dem Sinne, daß nur bei P-Vergiftung diese Anomalie beobachtet wird: denn seitdem in den letzten Jahren genauere Methoden zum Nachweis von Amidosäuren ausgearbeitet wurden, hat sich bei verschiedenen Störungen der positive Nachweis von Amidosäuren im Harn erbringen lassen. Dahin gehören zunächst positive Befunde, die im Laufe gewisser Krankheiten und Zuständeerhoben wurden als schwerer Ikterus, Narkose, Diabetes [E. Abderhalden (96), Abderhalden und Bergell, Abderhalden und Schittenhelm (134)]; aller Voraussicht nach wird sich diese Kasuistik in den nächsten Jahren stark vermehren. Von besonderer Wichtigkeit aber, weil sie nämlich ein kausales Verständnis anbahnen, sind die Beobachtungen über das Auftreten von Amidosäuren in Fällen, wo man experimentell den Sauerstoffverbrauch stark einschränkte. Dies geschah entweder durch starke Beschneidung der O_2-Zufuhr zu den Geweben, Aufenthalt im Hochgebirge [Loewy (123)], Autolyse (Salkowski, Jacoby u. v. a.) oder durch Herabsetzung der oxydativen Fähigkeit der Gewebe, Blausäurevergiftung [Loewy (124)]. Dabei ist möglicherweise eine Folge des herabgesetzten O_2-Verbrauchs eine weitere notwendige Bedingung: nämlich die Herabsetzung der Alkaleszenz: tritt doch bei alkalischer oder auch nur neutraler Reaktion Autolyse nicht ein, wenigstens nicht der Teil, der hier in Betracht kommt: die hydrolytische Spaltung von Eiweiß unter Auftreten von Amidosäuren [H. Wiener (136), T. Bär und A. Löb (137), T. G. Hedin (135)]. Es wäre gewiß von größter Bedeutung zu prüfen, ob bei alkalisierten Tieren unter obigen Verhältnissen, also bei O_2-Mangel oder Zyanvergiftung auch Amidosäuren im Harn nachweisbar sind.

Der Gedanke nun, daß es sich auch bei P-Vergiftung um einen anaerobiotischen Vorgang handle, ist bereits alt und von A. Fränkel, sowie F. Miescher im allgemeinen ausgesprochen worden. Das Verdienst ihn auf Grund von Experimenten näher ausgeführt zu haben, gebührt M. Jacoby (113). Er hält dafür, daß bei P-Vergiftung eine gewissermaßen intravitale Autolyse vorliege auf Grund der Beobachtung, daß in einem Fall von P-Vergiftung eines Hundes ein größerer Prozentanteil des Gesamt-N der Leber mit Magnesia sich austreiben ließ als in der normalen, daß ferner nach Stehenlassen einer P-Leber mehr N sich

1) In je einem Fall der beiden letztgenannten Anomalien konnte Tyrosin selbst nachgewiesen werden.

mit Magnesia austreiben ließ als aus einer normalen, und daß schließlich rascher eine Lösung des Gewebes der P-Leber stattfand. Diese letztere Erscheinung hängt übrigens offenbar nicht mit einer Veränderung der Eiweißsubstanzen zusammen; denn der koagulable N nahm innerhalb der Zeit, in der die Lösung beobachtet wurde, kaum mehr ab als in einer normalen Leber. Vielleicht handelt es sich dabei um eine Lösung des Leberfettes im Toluol. Ob in der P-Leber auch eine größere Menge des durch Säure abspaltbaren (Amid) N auf Kosten des nicht abspaltbaren vorhanden, ist nicht untersucht. A priori ist eine stärkere Autolyse der P-Leber nicht verwunderlich, da saure Reaktion, wie sie bei P-Vergiftung vorhanden, die Autolyse begünstigt. Ob wir es auch hier wirklich mit einer Störung des O_2-Verbrauchs wie in den Fällen Loewy's zu tun haben, das werden wir erst im letzten Kapitel untersuchen.

Betreffs einer ganz andersartigen Auffassung vergl. Welsch (5).

Hier handelt es sich darum, zu entscheiden, ob das Auftreten der Amidosäuren Folge einer vermehrten Bildung von solchem Umfang ist, daß das normale Oxydationsvermögen des Organismus, wie bei Zufuhr sehr großer Mengen per os zu ihrer restlosen Zerstörung nicht ausreicht; oder ob es Folge einer verminderten Oxydations- oder auch Synthetisierungsfähigkeit des Organismus gegenüber den ev. in normalem Umfang gebildeten Amidosäuren ist. Schließlich könnte auch eine Kombination beider Momente vorliegen. Falls in der Norm überhaupt Amidosäuren intermediär entstehen, was zum mindesten für das Tyrosin im höchsten Maße wahrscheinlich ist, sollte man a priori annehmen, daß sie bei P-Vergiftung in größerem Umfange gebildet werden, da ja der Eiweißumsatz gesteigert, vorausgesetzt, daß sich dieser ebenso vollzieht wie in der Norm. Vollzieht er sich ganz oder teilweise anders, z. B. so wie bei Autolyse von Organen, dann sollten in noch größerem Umfange Amidosäuren entstehen. Immerhin läßt sich bei Berücksichtigung selbst dieses gesteigerten Umsatzes leicht berechnen, daß dabei das Zersetzungsvermögen des normalen Organismus überschreitende Mengen von Amidosäuren nicht entstehen. Es drängt dies schon zu der Annahme, daß außer ev. gesteigerter Bildung auch das Oxydationsvermögen herabgesetzt ist. Noch mit größerer Sicherheit dürfte dies sich aus den Erfahrungen ergeben, die Baumann und seine Schüler H. Blendermann (110), C. Schotten (122), sowie L. Brieger (120) und B. Küßner (126) über das Schicksal des Tyrosins bei normalen und P-vergifteten Organismen gesammelt hatten.

1. Beobachtungen am Menschen.

Bedingung	Ausscheidung im Harn Phenol	Oxysäuren	Tyrosin	
Normal	Spuren	Spuren	0	Brieger, Blendermann
5—10 g Tyrosin	Vermehrt	„	0	„ „
P-Vergiftung	„	Stark vermehrt	0 od. Spuren	„ „ u. a.

2. Beobachtungen am. Hund.

Bedingung	Ausscheidung Phenol	im Harn Oxysäuren	Tyrosin	
Normal	Spuren	Spuren	0	Blendermann
Tyrosin 5 g	"	" od. vermehrt	0 od. Spuren	" u. Küßner
" 10 g	"	Stark vermehrt	Spuren	" " Schotten
P-Vergiftung	"	Vermehrt	0	"
" + 10g Tyrosin	"	Stark vermehrt	0 od. Spuren	Schotten

Aus der Tabelle geht zunächst hervor, daß auch bei P-Vergiftung das Desamidierungsvermögen des Organismus — um die Störung desselben handelt es sich, wenn unverändertes Tyrosin im Harn erscheint — nur in den allerseltensten Fällen nicht ausreicht und auch dann ein sehr vollkommenes ist, wenn der vergiftete Organismus sehr große Mengen Tyrosin zu bewältigen hat.

Dagegen sind bei der P-Vergiftung nicht nur beim Hund, der auch in der Norm nach Tyrosinfütterung Oxysäuren in vermehrter Menge ausscheidet als auch beim Menschen, bei dem im normalen Zustand Tyrosinfütterung nur zu Phenol-, nicht zu Oxysäurenvermehrung führt, die Oxysäuren vermehrt. Weist dies bereits auf eine gestörte Umwandlung hin, so wird diese Anschauung noch gestützt durch den Nachweis einer Säure bei P-Vergiftung, die wenigstens bislang beim Gesunden nicht gefunden wurde, nämlich der ebenfalls aus dem Tyrosinabbau abzuleitenden Oxymandelsäure [Schultzen und Rieß (Elementaranalyse), Baumann (126), F. v. Ackeren (127)].

Wenn es erlaubt ist, vom Schicksal des Tyrosins auf das anderer Amidosäuren einen Schluß zu ziehen, so kämen wir zu der Aufstellung des Satzes, daß bei der P-Vergiftung wahrscheinlich mehr Amidosäuren gebildet werden und daß gleichzeitig ihre Umwandlung gehemmt ist. Diese Störung der Umwandlung betrifft in erster Linie ihre Oxydation (mangelnde Umwandlung der Oxysäuren in Phenole), nur unter besonderen Umständen (sub finem vitae) ihre Desamidierung[1]).

Stickstofffreie Körper der Fettreihe.

Milchsäure. Seit der ausgezeichneten Arbeit von Schultzen und Rieß wurde Fleischmilchsäure sowohl in den Organen als im Harn bei P-Vergiftung von Mensch und Tier in vermehrter Menge nachgewiesen (u. a. Rieß, Poore, Araki, Münzer, Palma, Mandel

---

1) Dies haben bereits Baumann und Blendermann betont, die Tyrosin im Harn erst kurz vor dem Tode fanden. Auch in den Organen sind auf der Höhe der Vergiftung Amidosäuren nicht nachweisbar [A. Hirschler (114), Jacoby].

Möglicherweise ist auch die Synthese der Amidosäuren zu höheren Komplexen gestört; eine sicher festgestellte Hemmung betrifft die der Hippursäure [A. Hauser (138), Araki), während die der Phenolschwefelsäure unverändert vor sich geht (Nencki und Sieber (139).

und Lusk). Sie wurde aber auch häufig vermißt (Münzer, Sotnitschewsky, Fränkel, Engelien) und A. Heffter (150) fand bei P-vergifteten Katzen sogar weniger Milchsäure im Muskel als normal. Die möglichen Bedingungen ihres Auftretens sind an anderer Stelle bereits besprochen (s. S. 700). Hier soll nur mitgeteilt werden, daß, wie bereits erwähnt, Zuckerentziehung durch Phlorhizin in Versuchen von Mandel und Lusk die Fleischmilchsäure aus dem Blut und Harn P-vergifteter Hunde vertrieb.

Azeton: Sowohl von Walko wie von Münzer wurde beim Menschen unmittelbar nach der Vergiftung, also möglicherweise unabhängig vom Hungerzustande das Auftreten von Azeton registriert. Auch L. Schwarz (149) beobachtete in einem Falle das Gleiche und konnte durch den Nachweis, daß trotz Kohlenhydratzufuhr die Azetonurie anstieg, deren Unabhängigkeit von der Unterernährung dartun.

Oxymandelsäure s. o.

Die anorganischen Harnbestandteile.

1. Chloride. Untersuchungen liegen vor von Münzer am Menschen, von Kast und Welsch am Tier. Sie ergaben übereinstimmend, daß im Anschluß an die Vergiftung die Chloride stark abnehmen, um allmählich wieder stark, sogar über die Norm anzusteigen. Ob hieran lediglich, wie Münzer supponiert, der anfängliche Hungerzustand schuld ist, oder ob besondere Momente (Kast) eine Rolle dabei spielen, lohnt nicht die Diskussion, bis Versuche vorliegen, in denen man eine Bilanz zwischen Ein- und Ausfuhr ziehen kann.

2. Phosphate. Münzer beobachtete bei seinen P-vergifteten Menschen, nachdem in ca. den ersten 24 Stunden die P-Ausscheidung im Verhältnis zu der des Stickstoffs annähernd normal geblieben war, dann einige Tage rapiden Anstieg, darauf starken Abfall unter die Norm, schließlich wieder Anstieg zu dieser. Bilanz ist mangels der Kenntnis der Einfuhr nicht möglich zu ziehen. Münzer sieht in dem ursprünglichen Anstieg, den der genossene, etwa zu Phosphorsäure oxydierte Phosphor mit veranlaßt haben mag, einen Ausdruck für Zerstörung von Lezithin in der Leber, das ja, wie Heffter (s. o.) zeigte, in der Tat abnimmt, die darauf folgende Retention betrachtet er als Zeichen des Wiederaufbaues. In den Beobachtungen von Irsay, Rem Picci und Welsch verläuft die P-Ausscheidung der des N annähernd parallel.

3. Sulfate. Die Bestimmungen von Kast und Münzer ergeben kein einheitlich auffaßbares Bild. Sicher kommt es zu einer, wenn auch nur vorübergehenden Steigerung der Sulfatausscheidung, die übrigens nicht in diesem Versuch, wie bei anderen Vergiftungen, der des N sich ganz analog verhält, wohl aber in den Beobachtungen von Welsch. Ueber den unoxydierten Schwefel wurden bereits oben Daten gebracht. Auch die Bestimmung der Aetherschwefelsäuren (Münzer, Nencki und Sieber) erlauben noch keine Schlußfolgerungen.

Theorie der Phosphorvergiftung.

Nachdem wir im Vorhergehenden die Erscheinungsweise der P-Vergiftung kennen gelernt haben, bleibt zu untersuchen, ob wir imstande sind, die Vergiftung einheitlich zu erklären. Zunächst ist völlig dunkel, in welcher Form Phosphor wirkt, ob als solcher, oder in einer Reduktions- oder Oxydationsform [Näheres hierüber findet man bei A. Kunkel (140)]. Was die Vergiftungssymptome anbetrifft, so hat man diese von alters her, namentlich seit Bauer's Experiment, in Parallele gebracht zu dem Symptomenkomplex, wie er bei Sauerstoffmangel beobachtet wird. In der Tat ist es geboten, die bei letzterer Störung beobachteten Aenderungen mit denen bei P-Vergiftung zu vergleichen.

O_2-Mangel.	P-Vergiftung.
1. Gaswechsel: O_2-Aufnahme herabgesetzt.	O_2-Aufnahme herabgesetzt.
CO_2-Ausfuhr anfangs gesteigert oder unverändert, schließlich herabgesetzt.	CO_2-Ausfuhr nicht von Anfang an untersucht, meist herabgesetzt.
2. Fettzersetzung: wahrscheinlich herabgesetzt.	wahrscheinlich herabgesetzt.
3. Glykogenbestand: vermindert.	vermindert.
4. Blutzucker etc.: oft gesteigert und Glykosurie.	nicht gesteigert, selten Glykosurie.
5. Blutgase: O_2 herabgesetzt.	nicht herabgesetzt.
CO_2 herabgesetzt.	herabgesetzt.
5a) Blutalkaleszenz: herabgesetzt.	herabgesetzt.
6. Fettwanderung u. Infiltration: nicht untersucht.	vorhanden.
7. Eiweißumsatz: gesteigert.	gesteigert.
8. Endprodukte.	
a) N-haltig: Amidosäuren mitunter vorhanden.	mitunter vorhanden.
Oxyprotein: nicht untersucht.	gesteigert.
Pepton: nicht untersucht.	mitunter vorhanden.
b) N-frei: Milchsäure vorhanden.	vorhanden.
normale Oxysäuren: nicht untersucht.	gesteigert.
Oxymandelsäuren: nicht untersucht.	mitunter vorhanden.
9. Hippursäuresynth.: gehemmt.	gehemmt.
10. Neutraler Schwefel: gesteigert.	gesteigert.

Eine völlige Uebereinstimmung beider Prozesse ist selbstverständlich nicht zu erwarten, selbst für den Fall, daß es sich um identische Ursachen handelt, aus dem einfachen Grunde, weil die P-Vergiftung meist chronisch verläuft, während die am meisten untersuchten, experimentell erzeugten Fälle von O_2-Verarmung meist akut sind. Dazu kommt, daß auch die experimentell erzeugten Fälle von Sauerstoffverarmung sehr verschieden sich darstellen, je nach dem Grad der letzteren, und daß schließlich einzelne Punkte bei der einen oder der anderen Vergiftung nicht oder nicht genau untersucht sind. Immerhin ergeben sich bei Betrachtung der obigen Tabelle viele Analogien: diese sind vollständig betreffs 2. Fettzersetzung, 3. Glykogenbestand, 5. Blutkohlensäure, 5a. Blutalkaleszenz, 7. Eiweißumsatz, 8a. Amidosäuren, 8b. Milchsäure,

9. Hippursäuresynthesehemmung, 10. Vermehrung des neutralen Schwefels. Nicht vergleichbar wegen unzureichender oder fehlender Versuche aber bislang nicht gegensätzlich ist das Verhalten des Gaswechsels, das Vorkommen von Pepton, Oxyproteinsäure, Oxysäuren, speziell auch Oxymandelsäure, Fettwanderung und Infiltration.

Abweichend in den beiden Vergiftungsbildern ist das Verhalten des Blutzuckers und somit der Glykosurie, die unter bestimmten Bedingungen bei O_2-Mangel häufig ist, bei P-Vergiftung meist fehlt. Allerdings fehlen hier noch genauere Untersuchungen darüber, unter welchen Bedingungen bei P-Vergiftung die Glykosurie eintritt. Ferner ist es ganz zweifellos, daß bei O_2-Mangel und zwar bei akutem — bei chronischem fehlt ohnehin die Glykosurie — wahrscheinlich vasomotorisch eine plötzliche Glykogenentladung zustande kommt.

Bei der sehr vollständigen Uebereinstimmung der Symptomenkomplexe haben wir zu untersuchen, ob O_2-Mangel in der Tat bei P-Vergiftung vorliegt. Dieser könnte zunächst bedingt sein durch Störung der Atmung oder der Zirkulation oder beider Momente. Von einer Störung der Atmung ist während der Vergiftung nichts zu beobachten. Störung der Zirkulation, an die, wie wir sahen, Miescher bereits als mögliches ursächliches Moment dachte, tritt bei akuten Vergiftungen schon sehr rasch, bei chronischen gegen Ende ein. H. Meyer, dem wir den ersten gründlichen Vergleich zwischen P-Vergiftung und Zirkulationsstörung verdanken, schloß letztere als wesentliche Ursache der Symptome aus, da er u. a. beobachtete, daß P bei Kaninchen Fettleber erzeugt, bevor der Blutdruck irgend erheblich gesunken ist und daß andererseits Gifte wie Eisen, Platin und Emetin den Blutdruck tief herabsetzen ohne Fettinfiltration herbeizuführen. Wir sind ebenfalls der Anschauung, daß Zirkulationsstörung nicht die Ursache der Mehrzahl der Symptome ist, halten es aber für wahrscheinlich, daß sie mindestens ursächlich beteiligt ist an dem Auftreten von Tyrosin und Leucin in der Leber und im Harn, da diese Substanzen, wie schon früher Blendermann hervorhob und wie neuerdings Jacoby bestätigte, nicht auf der Höhe der Vergiftung, sondern erst sub finem vitae in Organen und Harn gefunden werden.

Weiter könnte die Blutversorgung leiden durch eine Aenderung des Blutes. Diese könnte bestehen in einer Verminderung der roten Blutkörperchen oder in einer Veränderung des Hämoglobins. In der Tat scheint bei einigen Tierarten, nämlich bei Vögeln [Fränkel und Röhmann. Vogel (148)] P einen starken Untergang roter Blutkörperchen zu veranlassen. Bei anderen dagegen, nämlich bei Säugetieren, findet aber kein (Araki) oder nur geringfügiger (Welsch) Untergang statt, vielmehr nur eine infolge Bluteindickung veranlaßte relative Vermehrung des Hämoglobins und der Blutkörperchen [v. Jaksch, Münzer, Badt, Taussig, Welsch (115)]. Als Ursache der Symptome käme übrigens selbst eine Verminderung kaum in Betracht, da H. Meyer gezeigt hat, daß ein Kaninchen, dem er im Verlauf von 14 Tagen das Doppelte seiner ursprünglichen Blutmenge entzogen hatte, zwar eine starke Abnahme des

O_2-Gehaltes des Blutes, aber keine der Blutkohlensäure aufwies. Bei P-Vergiftung nimmt zudem auch die Größe des O_2-Gehaltes im Blut gar nicht ab.

Für eine andersartige Aenderung des Blutes durch P, wodurch eventuell die O_2-Abgabe an die Gewebe wie bei Methämoglobin-Bildung gestört wäre, haben sich H. Meyer keinerlei Anhaltspunkte ergeben, während Araki in einem allerdings wenig eindeutigen Versuch gefunden haben will, daß bei Zufügung von P zum Blut dies seinen O_2 nicht so rasch verliert wie Blut ohne Zusatz.

Darnach hätten wir auf Grund des vorliegenden Untersuchungsmateriales verminderte O_2-Zufuhr zu den Geweben als Ursache des Symptomenkomplexes der P-Vergiftung auszuschließen.

Da aber unzweifelhafte Anzeichen verminderter Oxydationsenergie vorliegen, ist daran zu denken, ob nicht der P etwa, ähnlich wie Blausäure aber viel langsamer, direkt die Oxydationsenergie der Zellen, d. h. die Fähigkeit in normaler Menge zugeführten O_2 zu verbrauchen, schädigt: in diesem Fall hätten wir die gleichen Anzeichen teilweiser anaerobiotischer Vorgänge zu gewärtigen wie bei O_2-Armut. Zu berücksichtigen ist dabei die Möglichkeit, daß der P möglicherweise eine Prädilektion zu den Bestandteilen gewisser Organe besitzt und daß daher die Störung im wesentlichen auf diese lokalisiert bleiben mag. Um letzteres vorweg zu nehmen, so weist vieles auf eine besonders starke Störung der Leber hin, wobei übrigens nochmals betont sei, daß man diese nur gefunden hat, wenn die Tiere an der Vergiftung spontan eingingen. Möglicherweise allerdings liegen in anderen Organen ähnlich schwere Veränderungen vor.

Darauf weist der Befund von Produkten hydrolytischer Eiweißspaltung (Amidosäuren) auch in Nieren, Muskeln und Herz hin.

Andererseits spricht dagegen z. B. die relativ geringfügige Störung mancher Organfunktionen: des Hirn, der Nieren. Nur hat man sich mit den Veränderungen der Leber eingehender beschäftigt. Sie bestehen außer in Zunahme des Fettes und Abnahme des Lezithin in einer nicht nur durch die Fettzunahme bedingten relativen, sondern auch absoluten Abnahme des Gesamtstickstoffs und absoluten Verarmung des Eiweißes an Basen, wie folgende Tabelle lehrt [A. Kossel und A. T. Wakeman (142)].

Zustand	N (% der Trockensubstanz)	Arginin	Histidin	Lysin
		(% des	Gesamtstick-	stoffs)
normal	11,54	8,98	2,0	4,87
"	11,28	10,25	2,4	5,5
"	12,48	8,72	2,4	3,9
P-Vergiftung	7,34	5,05	1,8	3,8
"	7,9	4,14	1,2	2,7

Dabei scheint merkwürdigerweise die Leber an S und P nicht zu verarmen [J. Wohlgemuth (143)].

Zustand	N	P	S
	(% der	Trockensubstanz)	
normal	11,42	1,82	0,78
P-Vergiftung	7,26	1,77	0,81

Es wäre von größtem Interesse zu prüfen, ob bei O_2-Armut bzw. bei Vergiftungen, die wie Blausäure direkt die Oxydationsenergie der Zellen lähmen, nicht die gleichen Veränderungen der Leber sich finden.

Mit einer derartigen Anschauung, daß die P-Vergiftung beruhe auf einer die Oxydationsenergie herabsetzenden Wirkung des Giftes auf alle oder einzelne Organe, lassen sich in der Tat die beobachteten Erscheinungen am besten in Einklang bringen. Wir hätten es danach mit einer blausäureartigen nur chronischen Wirkung zu tun; aus diesem Grunde, eben wegen des chronischen Verlaufs, dürfte auch die O_2-Analyse des Venenblutes, die aussteht, aber für den Fall, daß sie einen abnorm hohen O_2-Gehalt ergeben sollte, eine sehr wichtige Stütze der hier vorgetragenen Anschauung liefern würde, kaum ein so entscheidendes Resultat liefern wie dort.

Bei dieser Auffassung ist es auch verständlich, daß fermentative Vorgänge und die Hefegärung eine Einbuße nicht erfahren [A. Kluge (144), Hauser]; nur die Benzoloxydation ist nach Nencki gehemmt, doch ist möglicherweise dieser Befund nicht auf eine direkte sondern indirekte Störung der Oxydation (verminderten Fettumsatz) zu beziehen [O. Nasse (145)].

Literatur.

1. J. Bauer, Der Stoffumsatz bei der Phosphorvergiftung. Zt. Biol. **7**. 63. 1871.
2. D. Lo Monaco, Der respiratorische Gaswechsel bei Phosphorvergiftung. Bull. dell' accad. di Roma. **79**. No. 2. 1893.
3. A. Scheider, Einige experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Phosphorvergiftung. Inaug.-Diss. Würzburg 1895.
4. J. Athanasiu, Die Erzeugung von Fett im tierischen Körper unter dem Einfluß von Phosphor. Pflüger's Arch. **74**. 511. 1899.
5. H. Welsch, Recherches sur la pathogénie des lésions anatomiques dans l'intoxication phosphorée aigue. Arch. de pharmacod. **14**. 181. 1905.
6. H. Leo, Fettbildung und Fetttransport bei Phosphorvergiftung. Zt. phys. Ch. **9**. 469. 1885.
7. W. Schmitt, Ueber den Fettgehalt der Tiere nach Phosphorvergiftung. Inaug.-Diss. Bonn 1885.
8. E. Bergeat, Fettbildung bei Phosphorvergiftung. Ref. M. med. W. **1888**. S. 66.
9. F. Kraus und Sommer, Ueber Fettwanderung bei Phosphorintoxikation. Beitr. phys. Ch. **2**. 87. 1902.
10. O. Polimanti, Ueber die Bildung von Fett im Organismus nach Phosphorvergiftung. Pflüger's Arch. **71**. 349. 1898.
11. E. Pflüger, Beiträge zur Physiologie der Fettbildung, des Glykogens und der Phosphorvergiftung. Pflüger's Arch. **71**. 318. 1898.
12. A. E. Taylor, The origine of fat from protein in the so called fatty metamorphosis of phosphorus poisoning. Journ. exp. M. **4**. 399. 1899.

13. R. Magnus, Ueber die Entstehung der Hautödeme bei experimenteller hydrämischer Plethora. Experim. Arch. **42**. 250. 1899.
14. Saikowski, Ueber die Fettmetamorphose der Organe nach innerem Gebrauche von Arsen-, Antimon- und Phosphorpräparaten. Virch. Arch. **34**. 73. 1865.
15. F. Rosenbaum, Untersuchungen über den Kohlenhydratbestand des tierischen Organismus nach Vergiftung mit Arsenik, Phosphor, Strychnin, Morphium, Chloroform. Inaug.-Diss. Dorpat 1879.
16. B. Luchsinger, Experimentelle und kritische Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Glykogens. Inaug.-Diss. Zürich 1875.
17. E. Neubauer, Noch nicht publiziert.
18. E. Kaufholz, Ueber das Verhalten des Leberglykogens und Blutzuckers nach Phosphorvergiftung. Inaug.-Diss. Würzburg 1898.
19. L. Mohr, Ueber das Verhalten der Kohlenhydrate im Körper phosphorvergifteter Tiere. Zt. exp. Path. **1905**. 1.
20. N. Zuntz und Vogelius, Ueber die Neubildung von Kohlenhydraten im hungernden Organismus. Dubois Arch. **1893**. 378.
21. J. Frentzel, Ueber Glykogenbildung im Tierkörper nach Fütterung mit Holzzucker. Pflüger's Arch. **56**. 273. 1894.
22. E. Nebelthau, Zur Glykogenbildung in der Leber. Zt. Biol. **28**. 138. 1901.
23. C. Hirsch und Fr. Rolly, Zur Frage der Entstehung von Glykogen aus Körper eiweiß. D. Arch. med. **78**. 380. 1903.
24. Fr. Rolly, Ueber die Neubildung von Glykogen bei glykogenfreien und auf Karenz gesetzten Kaninchen. D. Arch. Med. **88**. 107. 1905.
25. G. Rosenfeld, Fettbildung. II. Ergebn. Phys. II. **1**. 50. 1903.
26. O. Bollinger, Ein Fall von Phosphorvergiftung. D. Arch. Med. **6**. 94. 1860.
27. A. Huber, Klinisch-toxikologische Mitteilungen. Zt. klin. M. **14**. 479.
28. Th. Frerichs, Ueber den Diabetes. 1884.
29. O. Reichel, Ein Fall von akuter Phosphorvergiftung. Wien. kl. W. **7**. 153. 1894.
30. M. Laub, Ueber Glykosurie bei akuter Phosphorvergiftung. Wien. kl. W. **10**. 27. 1898.
31. R. v. Jaksch, Kongr. i. Med. **16**. 117. 1898.
32. K. Walko, Ueber spontane und alimentäre Glykosurie und über Azetonurie bei akuter Phosphorvergiftung. Zt. Heilk. **22**. 8. 1901.
33. T. Araki, Beiträge zur Kenntnis der Einwirkung von Phosphor und von arseniger Säure auf den tierischen Organismus. Zt. phys. Ch. **17**. 311. 1893.
34. G. Embden u. H. Salomon, Fütterungsversuche am pankreaslosen Hund. Hofm. Beitr. **6**. 63. 1904.
35. U. Rose, Der Blutzuckergehalt des Kaninchens, seine Erhöhung durch Aderlaß, durch die Eröffnung der Bauchhöhle und durch die Nierenausschaltung und sein Verhalten im Diuretindiabetes. Experim. Arch. **50**. 15. 1903.
36. R. May, Der Stoffwechsel im Fieber. Zt. Biol. **30**. 1. 1894.
37. D. Baldi, Arch. di farmacologia e terapeutica. **2**. 490. 1894.
38. G. Lusk, W. E. Ray, T. S. Mac Dermott, On metabolism during a combination of phosphorus-poisoning and phlorhidzindiabetes. Am. journ. phys. **3**. 139. 1899.
39. E. Münzer, Der Stoffwechsel des Menschen bei akuter Phosphorvergiftung. D. Arch. Med. **52**. 199 u. 417. 1894.
40. v. Starck, Beiträge zur Pathologie der Phosphorvergiftung. D. Arch. Med. **35**. 481. 1885.
41. A. Heffter, Das Lezithin der Leber und sein Verhalten bei der Phosphorvergiftung. Experim. Arch. **28**. 97. 1890.

42. T. Carbone, Sur l'origine de la graisse dans les processus dégénératifs. Arch. ital. Biol. **26**. 279. 1896.
43. V. Rubow, Ueber den Lezithingehalt des Herzens und der Nieren unter normalen Verhältnissen, im Hungerzustand und bei der fettigen Degeneration. Experim. Arch. **52**. 173. 1905.
44. S. Stolnikow, Vorgänge in den Leberzellen, insbesondere bei Phosphorvergiftung. Dubois Arch. **1887**. Suppl. 1.
45. L. Krehl, Ueber die fettige Degeneration des Herzens. D. Arch. Med. **51**. 416. 1894.
46. Leick und Winkler, Die Herkunft des Fettes bei Fettmetamorphose des Herzfleisches. Experim. Arch. **48**. 163. 1902.
47. G. Lusena, Ueber den Lezithingehalt der Leber, der Nieren und des Herzens bei der experimentellen Fettdegeneration. Lo sperimentale. **57**. 29. 1903. ref. Maly Tch. **33**. 90. 1903.
48. A. Bonanni, Ueber die Herkunft des Fettes bei Pulegonvergiftung. Arch. d. pharmac. sperim. e scienze aff. **2**. 97. 1903.
49. Leisering, Phosphorvergiftung bei Hühnern. Virch.' Arch. **30**. 478. 1864.
50. A. Lebedeff, Woraus bildet sich das Fett in Fällen der akuten Phosphorvergiftung? Pflüger's Arch. **31**. 11. 1883.
51. Fibiger, Ueber die Entwickelung der fettigen Degeneration. Nord. medizin. Arch. **1901**. 2.
52. L. Daddi, Sull' origine dell grasso nell avvelenamento per fosforo. Lo sperimentale. **52**. 3. 1898.
53. C. Méhu, Analyses de liquides pleurétiques chargés de matières grasses. Archs. gén. **2**. 5. 1886.
54. W. Woltke, Ueber die Veränderungen des Fettes infolge der Phosphorvergiftung. Inaug.-Diss. Moskau. Maly Tierch. **1901**. 77.
55. E. Schwalbe, Versuche über Fettwanderung bei Phosphorvergiftung mit Hilfe des Jodipins. M. m. W. **1903**. 2029.
56. E. Cavazza, Contributo alla dottrina della degenerazione grassa. Il policlinico. **9**. 16. 1. 1903.
57. H. G. Wells, Versuche über den Transport von jodiertem Fett bei Phosphorvergiftung. Zt. phys. Ch. **45**. 412. 1905.
58. W. Lindemann, Ueber das Fett des normalen und des fettig entarteten Herzmuskels. Zt. Biol. **38**. 405. 1899.
59. Cornil und Brault, Recherches histologiques relatives à l'état du foie, du rein et du poumon dans l'empoisonnement par le phosphore et par l'arsénic. Journ. Anat. **28**. 1. 1882.
60. Waldvogel, Die fettige Degeneration. Ctb. Stoffw. **4**. 405. 1903. — Phosphorvergiftung und Autolyse. D. Arch. Med. **82**. 437. 1903.
61. Fr. Miescher, Die histochemischen und physiologischen Arbeiten. Leipzig 1897.
62. A. E. Taylor, Ueber Fettdegeneration. Journ. med. res. **9**. 59. 1903.
63. Perls, Zur Unterscheidung zwischen Fettinfiltration und fettiger Degeneration. Ctb. med. Wiss. **1873**. 802.
64. R. v. Hößlin, Ueber den Fett- und Wassergehalt der Organe bei verschiedenen pathologischen Zuständen. D. Arch. Med. **33**. 601. 1883.
65. L. Schwarz, Untersuchungen über Diabetes. D. Arch. Med. **76**. 233. 1903.
66. H. Meyer, Ueber die Wirkungen des Phosphors auf den tierischen Organismus. Experim. Arch. **14**. 313. 1881.
67. A. Loewy und E. Münzer, Beiträge zur Lehre von der experimentellen Säurevergiftung. Dubois Arch. **1901**. 81 u. 174.

68. F. Kraus, Ueber die Alkaleszenz des Blutes bei Krankheiten. Zt. Heilk. **10**. 155. 1889.
69. R. v. Jacksch, Beiträge zur Kenntnis der akuten P-Vergiftung des Menschen. D. m. W. **19**. 10. 1893.
70. O. Schultzen und L. Rieß, Ueber akute Phosphorvergiftung und akute gelbe Leberatrophie. Char. Ann. **15**. 1. 1869.
71. L. Rieß, Phosphorvergiftung. Real-Enzykl. d. ges. Heilk. **19**. 63. 1898.
72. A. Fränkel, Ein Beitrag zur Lehre von der akuten Phosphorvergiftung. B. klin. W. **1878**. 265.
73. Poore, On 2 cases of Phosphorus poisoning. The Lancet. **1888**. 1055.
74. A. Huber, Klinisch-toxikologische Mitteilungen. Zt. klin. M. **14**. 479. 1888.
75. G. Badt, Versuche und klinische Beiträge zur Lehre vom Stoffwechsel bei Phosphorvergiftung. Inaug.-Diss. Berlin 1891.
76. E. Münzer, Der Stoffwechsel des Menschen bei akuter Phosphorvergiftung. D. Arch. Med. **52**. 199. 417. 1894.
77. M. Laub, Ueber Glykosurie bei akuter Phosphorvergiftung. Wien. kl. W. **1898**. 27.
78. S. de Rossi, Der Stickstoffumsatz bei akuter Phosphorvergiftung. Policlinico. **5**. No. 7. 1898.
79. O. Reichel, Ein Fall von akuter Phosphorvergiftung. Wien. kl. W. **7**. 153. 1894.
80. G. Rem Picci, Richerske dut ricambio materiale nel uomo nel avelenamento acuto per fosforo. Boll. cl. acc. d. Roma. **28**. 5. 1901.
81. J. Bauer, loc. cit. — Ueber die Eiweißzersetzung bei Phosphorvergiftung. Zt. Biol. **14**. 527. 1878.
82. P. Cazeneuve, De l'influence du phosphore sur l'excretion urinaire. Gaz. méd. Paris. **1879**. 667.
83. O. Storch, Den acute Phosphorvergiftning i toxikologisk, klinisk og forensisk Hensoede. Kjöbenhavn. 1865. Uebersetzt von F. A. Falck, Experim. Arch. **7**. 570. 1877.
84. R. Engelien, Ueber das Verhalten der Ammoniakausscheidung bei Phosphorvergiftung. Inaug.-Diss. Königsberg 1887.
85. Thibaut, Des variations de l'urée dans l'empoisonnement par le phosphore. Cts. rend. biol. **90**. 1173. 1880.
86. J. Kast, Ueber Beziehungen der Chlorausscheidung zum Gesamtstoffwechsel. Zt. phys. Ch. **12**. 267. 1888.
87. D. Lo Monaco, Effetti dell' avelenamento lento per fosforo sul ricambio materiale. Arch. di pharm. e terap. **4**. 373. 1896.
88. A. Fränkel und Röhmann, Phosphorvergiftung bei Hühnern. Zt. phys. Ch. **4**. 439. 1880.
89. F. A. Falck, Der inanitielle Stoffwechsel und seine Bedeutung für Pharmakologie und Toxikologie. Experim. Arch. **7**. 570. 1877.
90. C. v. Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893. S. 63.
91. O. Hammarsten, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Wiesbaden 1895. S. 408.
92. W. Camerer, Gesamtstickstoff, Harnstoff, Harnsäure und Xanthinkörper im menschlichen Urin. Zt. Biol. **28**. 72. 1891.
93. M. Pfaundler, Ueber ein Verfahren zur Bestimmung des Amidosäurestickstoffs im Harn. Zt. phys. Ch. **30**. 75. 1900.
94. W. Krüger und Schmid, Bestimmung des Aminosäuren-N im Harn. Zt. phys. Ch. **31**. 556. 1901.
95. R. Gottlieb und St. Bondzynski, Ueber die Oxyproteinsäure. Ctb. med. Wiss. **1897**. Nr. 33.
96. E. Abderhalden, Abbau und Aufbau des Eiweißes im tierischen Organismus. Zt. phys. Ch. **44**. 50. 1905.

97. E. Maixner, Ueber Peptonurie. Prag. Vierteljahrsschr. f. pr. Heilk. **143**. 75. 1879.
98. R. v. Jaksch, Ueber die klinische Bedeutung der Peptonurie. Zt. klin. M. **6**. 413. 1882.
99. W. Robitschek, Beitrag zur Frage der Peptonurie bei der akuten Phosphorvergiftung. D. med. W. **1893**. Nr. 24.
100. E. Münzer, Der Stoffwechsel des Menschen bei akuter Phosphorvergiftung. D. Arch. Med. **52**. 417. 1893.
101. E. Harnack, Ueber den sog. peptonartigen Körper im Hundeharn bei Phosphorvergiftung. B. klin. W. **1893**. Nr. 47.
102. E. Goldmann und E. Baumann, Zur Kenntnis der schwefelhaltigen Verbindungen des Harns. Zt. phys. Ch. **12**. 254. 1888.
103. E. Petry, Ueber die Ausscheidung von leicht abspaltbarem Schwefel durch den Harn. Zt. phys. Ch. **30**. 45. 1900.
104. L. Blum, Ueber das Schicksal des Cystins im Tierkörper. Hofm. Beitr. **5**. 1. 1904.
105. G. Embden und H. Reese, Ueber die Gewinnung von Aminosäuren aus normalem Harn. Hofm. Beitr. **7**. 411. 1905.
106. F. Samuely, Zur Frage der Aminosäuren im normalen und pathologischen Harn. Zt. phys. Ch. **47**. 376. 1906.
107. J. Wohlgemuth, Zur Kenntnis des Phosphorharns. Zt. phys. Ch. **44**. 74. 1904.
108. E. Abderhalden u. P. Bergell, Ueber das Auftreten von Monoaminosäuren im Harn von Kaninchen nach Phosphorvergiftung. Zt. phys. Ch. **39**. 464. 1903.
109. O. Wyß, Ueber das Vorkommen von Leuzin und Tyrosin bei Phosphorvergiftung. Schweiz. Zt. f. Heilk. **3**. 321. 1864.
110. H. Blendermann, Beiträge zur Kenntnis der Bildung und Zersetzung des Tyrosins im Organismus. Zt. phys. Ch. **6**. 234. 1882.
111. F. Hoppe-Seyler, Handbuch der physiol. Chemie. **1881**. S. 989.
112. G. Lusk, On metabolism during a combination of phosphorus poisoning and Phlorhidzin Diabetes. Am. journ. phys. **3**. 139. 1899.
113. M. Jacoby, Ueber die Beziehungen der Leber und Blutveränderungen bei Phosphorvergiftung zur Autolyse. Zt. phys. Ch. **30**. 135. 1900.
114. A. Hirschler, Beiträge zur Analyse der N-haltigen Substanzen des Tierkörpers. Zt. phys. Ch. **11**. 24. 1886.
115. H. Welsch, Modifications du sang dans l'intoxication phosphorée. Arch. int. Pharmacod. **14**. 197. 1905.
116. A. Loewy und Neuberg, Ueber Cystinurie. Zt. phys. Ch. **44**. 338. 1904.
117. K. Stolte, Schicksal der Monoaminosäuren nach Einführung in die Blutbahn. Hofm. Beitr. **5**. 15. 1904.
118. E. Baumann, Die aromatischen Verbindungen im Harn und die Darmfäulnis. Zt. phys. Ch. **10**. 127. 1886.
119. G. Nuttall und H. Tierfelder, Tierisches Leben ohne Bakterien im Verdauungskanal. Zt. phys. Ch. **21**. 109. 1895. **22**. 62. 1896.
120. L. Brieger, Ueber Phenolausscheidung bei Krankheiten und nach Tyrosingebrauch. Zt. phys. Ch. **2**. 241. 1878.
121. B. Küssner, Zur Lehre von den Vorstufen des Harnstoffs. Inaug.-Diss. Königsberg 1874.
122. C. Schotten, Das Verhalten des Tyrosins im Tierkörper. Zt. phys. Ch. **7**. 23. 1882.
123. A. Loewy, Ueber Störungen des Eiweißstoffwechsels beim Höhenaufenthalt. D. med. W. **1905**. Nr. 48.
124. A. Loewy, Bemerkungen über experimentelle Störungen des Eiweißabbaues. Ctb. Phys. **19**. 23. 1906.

125. J. Ossikowski, Ueber Phosphorvergiftung und akute gelbe Leberatrophie. Wien. med. Pr. **1872**. 5.
126. E. Baumann, Ueber den Nachweis und die Darstellung von Phenolen und Oxysäuren aus dem Harn. Zt. phys. Ch. **6**. 183. 1882.
127. v. Ackeren, bei Badt (75). S. 44.
128. K. Morishima, Ueber das Vorkommen der Milchsäure im tierischen Organismus mit Berücksichtigung der Arsenvergiftung. Experim. Arch. **43**. 217. 1899.
129. G. Lusk und Mandel, Lactic acid in intermediary metabolism. Am. journ. phys. **16**. 129. 1906.
130. T. Meinertz, Zur Chemie der Phosphorleber. Zt. phys. Ch. **44**. 371. 1905.
131. L. Mendel und Schneider, Ueber Ausscheidung von Kynurensäure. Am. journ. phys. **5**. 427. 1901.
132. W. Fischel, Ueber puerperale Peptonurie. Arch. Gyn. **24**. 3. 1884.
133. Sotnitschewsky, Ueber Phosphorvergiftung. Zt. phys. Ch. **3**. 391. 1879.
134. E. Abderhalden und Schittenhelm, Ausscheidung von Tyrosin und Leuzin in einem Fall von Zystinurie. Zt. phys. Ch. **45**. 468. 1905.
135. J. G. Hedin und S. Rowland, Ueber ein proteolystisches Enzym der Milz. **32**. 341. 1904.
136. H. Wiener, Ueber den Einfluß der Reaktion auf autolytische Vorgänge. Ctb. Phys. **19**. 349. 1905.
137. J. Bär und A. Löb, Ueber die Bedingungen der autolytischen Eiweißspaltung in der Leber. Experim. Arch. **51**. 1. 1904.
138. A. Hauser, Beiträge zur Kenntnis der Phosphorwirkung. Experim. Arch. **36**. 165. 1895.
139. M. Nencki und N. Sieber, Ueber eine neue Methode, die physiologische Oxydation zu messen und über den Einfluß der Gifte und Krankheiten auf dieselbe. Pflüger's Arch. **31**. 319. 1883.
140. A. Kunkel, Handbuch der Toxikologie. **1**. 1899.
141. O. Taussig, Ueber Blutbefunde bei akuter Phosphorvergiftung. Experim. Arch. **30**. 161. 1892.
142. A. T. Wakeman, Ueber die chemischen Veränderungen der Leber bei der Phosphorvergiftung. Zt. phys. Ch. **44**. 335. 1904.
143. J. Wohlgemuth, Zur Chemie der Phosphorleber. Zt. Bioch. **1**. **161**. **1906**.
144. A. Kluge, Untersuchungen über die Wirkung des Phosphors nebst Bemerkungen über die Bildung der Peptone in den Organen. Inaug.-Diss. Rostock 1890.
145. O. Nasse, Ueber primäre und sekundäre Oxydation. Pflüger's Arch. **41**. 378. 1887.
146. G. Embden und M. Amalgia bei C. v. Noorden und G. Embden, Einige Probleme des intermediären Kohlenhydratstoffwechsels. Ctb. Stoffw. **1906**. Nr. 1. S. 1.
147. G. Corin und G. Ansiaux, Untersuchungen über Phosphorvergiftung. Vierteljahrsschr. f. ger. M. **7**. 80. 1894.
148. J. Vogel, Ueber die Wirkung des P auf die roten Blutkörperchen bei Hühnern. Arch. de pharmacodyn. **10**. 1902.
149. L. Schwarz, Untersuchungen über Diabetes. D. Arch. Med. **76**. **234**. 1903.
150. A. Heffter, Beiträge zur Chemie des quergestreiften Muskels etc. Experim. Arch. **31**. 225. 1893.

β) Pulegonöl.

Die chemischen Symptome der Pulegonvergiftung [W. Lindemann (1)] sind, soweit überhaupt festgestellt, denen der P-Vergiftung außerordentlich ähnlich.

Genaue Untersuchungen von Lindemann am Hund ergaben, daß der Gesamtumsatz unter dem Einfluß des Giftes anfangs nahezu unverändert bleibt, dann um ca. 20 % sinkt. Ursache ist Abnahme der Fettzersetzung, die sich in Respirationsversuchen sehr deutlich ergab.

Der Eiweißumsatz ist stark gesteigert.

Im Harn wurden von O. Falck (2) Leuzin und Tyrosin nachgewiesen (von Lindemann vermißt).

Organverfettungen sind regelmäßig [Falck, Lindemann, A. Bonanni (5), vergl. G. Rosenfeld (3)], durch quantitative Bestimmung nachgewiesen für Herz und Leber: die Niere reichert sich nicht an Fett an [Rosenfeld (4)].

Literatur.

1. W. Lindemann, Ueber die Veränderungen des Gesamtstoffwechsels bei Vergiftung mit Pulegon. Zt. Biol. **39**. 1. 1899.
2. O. Falck, Ueber Oleum Pulegii. Ther. Mon. **4**. 448. 1890.
3. G. Rosenfeld, Fettbildung. Ergebn. Phys. II. **2**. 50. 1903.
4. G. Rosenfeld, Studien über Organverfettungen. Experim. Arch. **55**. 179. 1906.
5. A. Bonanni, Ueber die Herkunft des Fettes bei Pulegonvergiftung. Arch. di farm. sper. **2**. 97. 1903.

γ) Chlorierte Narkotika der Fettreihe.

(In der Gruppe der Narkotika besprochen.)

Die Symptome ähneln in wesentlichen Punkten so sehr denen bei P-Vergiftung, daß es erlaubt erscheint, einen analogen Vergiftungsmechanismus bei ihnen anzunehmen.

δ) Arsen.

Kleine, therapeutische Dosen. Eine so vielfältige und erfolgreiche die Anwendung des Arsens in der Praxis ist, so wenig Genaues ist über die Ursache seiner Heilwirkung bekannt. In zahllosen Fällen sind starke Gewichtszunahmen konstatiert worden. Sie sind wohl häufig zurückzuführen auf die infolge des Arsens gesteigerte Appetenz; diese scheint aber nicht die alleinige Ursache zu sein, wurde doch von Henius (1) in einer exakten Versuchsreihe mit Atoxyl (Metaarsensäureanilid) dieselbe Erscheinung bei konstanter Kost beobachtet. Auch sind zweifellos Knochenwachstum und Fettzunahme, wie sie Gieß (2) beobachtete, sowie die eminente Hämoglobin- und Blutkörperchenzahl steigernde Wirkung des Arsens [vergl. C. von Noorden (3), Henius, Bettmann, P. Reich (5)] offenbar Teilerscheinungen einer spezifischen Stoffwechselwirkung des Arsens, insbesondere sprechen dafür auch die bekannten Erfahrungen an arsenessenden Pferden und Menschen in Steiermark, bei denen es wohl sehr gewagt erscheinen dürfte, eine primäre Appetitlosigkeit anzunehmen.

Die einzige Untersuchung über die Beeinflussung des respiratorischen Gaswechsels stammt von Henius. Er konnte mittelst der Geppert-Zuntz'schen Methode im Laufe einer Atoxylbehandlung bei

einer Patientin, deren Gewicht im Laufe der Kur um 2,5 kg sich hob — allerdings schien es bereits vorher im Steigen begriffen zu sein — eine Aenderung der Nüchternwerte für O_2-Aufnahme und CO-Abgabe nicht feststellen. Für derartige Untersuchungen dürfte allerdings die Geppert-Zuntz'sche noch durch andere Methoden zu kontrollieren sein, da sich eine sehr allmähliche Einschränkung des Gaswechsels kaum im akuten Versuch ausprägen dürfte.

Der Eiweißstoffwechsel wurde bei Anwendung sehr geringer Arsendosen in Versuchen am Tier [H. Weiske (6), A. M. Imjanitoff (7)] deutlich eingeschränkt. Der erste Hammel Weiske's setzte täglich ca. 0,8 g N an; auch die Ausnutzung war etwas besser als in der Norm. In anderen Versuchen [H. v. Böck (8), Fokker (9)] blieb der Eiweißumsatz unbeeinflußt. Auch aus dem Versuche von Henius am Menschen läßt sich allenfalls eine Tendenz zum Ansatz herauslesen. Der Versuch von C. A. Ewald und Dronke (24) ist nicht rein, da das benutzte Arsenwasser auch Eisen enthält; immerhin weisen seine Resultate in derselben Richtung.

Toxische Dosen. Die meines Wissens einzige Untersuchung des Gaswechsels stammt von R. H. Chittenden und W. Cummins (10); sie fanden bei Kaninchen die CO_2-Ausscheidung nach Darreichung von täglich 35 mg Arsenik etwas herabgesetzt. Dagegen ist Mehrzersetzung von Eiweiß sowohl beim hungernden als beim gefütterten Tier die Regel [C. Gäthgens (11), A. Kossel (12), Imjanitoff (7)].

In auffällig kurzer Zeit, nach wenigen Stunden [Rosenbaum (14)] ist die Leber glykogenfrei [Saikowsky (15), Luchsinger (16), N. Konikoff (17), Rosenbaum, F. Benz (19), K. Morishima (20)]; das Muskelglykogen ist viel resistenter (Rosenbaum, dagegen Luchsinger). Das Leberglykogen schwindet, ehe es zu nachweisbarer Verfettung der Leber kommt (Saikowsky), was mit Rücksicht auf die Annahme eines Vikariierens von Fett und Glykogen (s. Phosphorvergiftung S. 735) nicht ohne Bedeutung ist. Verabfolgt man arsenvergifteten Tieren Zucker, so scheint eine Glykogenbildung nicht mehr zustande zu kommen (Konikoff), wohl aber kommt es dann leichter als sonst zu Uebertritt von Zucker in den Harn [B. Luchsinger (16)]. Der Zuckergehalt der Leber und des Blutes wurde nicht erhöht gefunden (alte Versuche von Rosenbaum); neuere Blutzuckerbestimmungen von Benz brachten keine klaren Ergebnisse. Eine erneute Untersuchung ist umsomehr geboten als trotz des raschen Glykogenschwundes Glykosurie nur sehr selten auftritt [Araki (22)]. Es sei noch erwähnt, daß Kurare und Piqûre beim vergifteten Tiere keine Glykosurie hervorrufen sollen (Saikowsky: Ursache wohl Glykogenmangel).

Der Kohlensäuregehalt des Blutes wird durch toxische Dosen stark herabgesetzt [H. Meyer (23)]. Ursache ist nicht etwa besonders starke Blutlüftung — die Atmung ist im Gegenteil meist mühsam und schwach — sondern Austreibung der CO_2 infolge Auftretens saurer Substanzen. Von organischen Säuren wurde Milchsäure in ver-

mehrter Menge nachgewiesen (H. Meyer); und zwar fand H. Meyer bei Hunden die optisch inaktive Gärungsmilchsäure (das Zinksalz verlor bei Trocknung 17,88 % Kristallwasser, wogegen fleischmilchsaures Zink 12,9 % verliert). Dieser Befund steht vereinzelt da und muß wohl von besonderen Bedingungen, etwa von der Tierart, abhängig sein; denn Morishima fand im Blut von arsenvergifteten Katzen die optisch aktive Fleischmilchsäure. Die Milchsäurevermehrung im Blut ist nicht unbeträchtlich: Morishima fand im normalen Blut im Mittel 0,042 %, nach Arsenvergiftung im Mittel 0,113 % (150 % Zunahme).

Der Ursprung der Milchsäure ist bekanntlich dunkel. Fleischmilchsäure kommt in Blut, Muskeln und Leber konstant vor. In der Leber von Katzen, Hunden und Kaninchen fand Morishima durchschnittlich 0,113 % (ganz frisch entnommen), in der frischen Leber arsenvergifteter Katzen 0,168 %, also um ca. 50 % mehr als in der normalen. Auch die Muskeln arsenvergifteter Tiere sind milchsäurereicher (0,388 % gegen 0,314 % normal) [A. Heffter (18)]. Eine besondere Anreicherung erfuhr die Niere (von 0,111 % normal auf 0,385 % vergiftet) und die Darmwand (von 0,161 % normal auf 0,422 % vergiftet [Morishima]).

In sehr sorgfältigen Bestimmungen versuchte Morishima die Milchsäurezunahme in ein Verhältnis zur Kohlenhydratabnahme zu bringen. Zu diesem Behuf bestimmte er Kohlenhydrat- und Milchsäuregehalt in Tierlebern frisch und nach längerem Stehenlassen; die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse.

No.	Tier	Glykogen %		Zucker %		Zinklaktat %		Zunahme
		frisch	später	frisch	später	frisch	später	
1.	Katze	3,87	1,84	0,91	2,20	0,246	0,217	—
2.	Katze	6,71	5,45	1,81	2,68	0,159	0,676	1 : 4,2
3.	Kaninchen	9,80	5,28	0,41	3,62	0,230	0,283	1 : 5,6
4.	Hund	3,45	0,30	1,17	3,84	0,191	0,833	1 : 4,2
5.	Katze	5,81	3,68	1,42	2,84	0,181	0,313	1 : 1,7

Ein Vergleich der Abnahme der Kohlenhydrate (berechnet auf Zucker) mit der Zunahme der Milchsäure ergibt Folgendes.

Versuchsnummer	1.	2.	3.	4.	5.
Abnahme der Kohlenhydrate	0,97	0,53	1,82	0,83	0,94
Zunahme der Milchsäure .	0	0,517	1,053	0,636	0,132

Es ist also wesentlich mehr Kohlenhydrat verschwunden als Milchsäure mehr gefunden wurde; entweder — falls überhaupt die Kohlenhydrate Milchsäure bilden — ist nicht alles in Milchsäure übergegangen, oder Milchsäure ist weiterverwandelt worden; in der Tat fand M. Ekunia (4) bei Versuchen, in denen er Traubenzucker oder Glykogen mit Lebersaft digerierte, neben Bildung von Gärungsmilchsäure auch Kohlensäureentwickelung.

Die bei diesen Versuchen Morishima's erhaltene Milchsäure bestand aus einer Mischung von ca. 65 Teilen Gärungs- und 35 Teilen Fleisch-

milchsäure. Da die frische Leber keine Gärungsmilchsäure enthielt, dürfte diese sich bei den Digestionsversuchen erst gebildet haben.

Die Versuche lassen es wohl möglich erscheinen, daß auch intravital die Milchsäurebildung auf Kosten des Glykogens geschieht. Sichere Anhaltspunkte gibt es dafür nicht. Möglicherweise entsteht die Milchsäure auch aus ganz anderem Material, z. B. aus Eiweiß.

Ebensowenig läßt sich etwas Sicheres aussagen über die gegenseitigen Beziehungen zwischen Fleisch- und Gärungsmilchsäure.

Im Harn arsenvergifteter Hunde und Kaninchen hat Araki außer Gallbestandteilen Milchsäure nachgewiesen, die in ihren Eigenschaften weder mit Gärungs- noch mit Fleischmilchsäure übereinstimmt: Kristallwassergehalt 13,14 %, also annähernd gleich dem der Fleischmilchsäure, dagegen optische Inaktivität.

Bei der Sektion findet man Fettinfiltration der Leber. Die Hippursäuresynthese soll nach Oé (21) nicht beeinträchtigt sein. Ebenso wird, anders als durch Phosphor, von arsenvergifteten Tieren nicht weniger Phenol aus eingeführtem Benzol gebildet wie bei normalen [Nencki und Sieber (13)].

Theorie der Arsenvergiftung. Wenn auch infolge des selteneren Vorkommens beim Menschen viel weniger systematische Untersuchungen über Arsenvergiftung vorliegen, so weisen doch die vorliegenden Beobachtungen auf eine große Aehnlichkeit mit den Symptomen der P-Vergiftung hin. Hier wie dort: nach kleinen Dosen Wachstumssteigerung, nach großen alle Anzeichen herabgesetzter Verbrennung; starke Leberaffektion — besonders oft bei Hunden aber auch bei Kaninchen tritt Ikterus ein, im Harn findet sich Gallfarbstoff und Gallsäuren (Araki) —, Organverfettungen (Saikowski, Araki), Steigerung des Eiweißumsatzes, rapider Glykogenschwund, reichliches Auftreten von Milchsäure und herabgesetzte Blutalkaleszenz. Es dürfte kaum zweifelhaft sein, daß sich auch andere Symptome analog denen der P-Vergiftung finden, sobald man darnach fahndet, insbesondere Auftreten von Amidosäuren etc. im Harn. Sehr wahrscheinlich ist es auch, daß die Gesamtverbrennung darniederliegt. Wir dürften darum nicht fehlgehen, wenn wir auch bei der Arsenvergiftung eine primäre Oxydationsschädigung der Zellen annehmen, zumal Hämoglobinbestimmungen und andere Blutuntersuchungen Araki's nicht für eine Aenderung des Blutes durch die Vergiftung sprechen. Die Beobachtung von Nencki, daß die Benzoloxydation nicht beeinträchtigt ist, dürfte bei der Mehrdeutigkeit des Ergebnisses nicht gegen die hier vertretene Anschauung sprechen.

Literatur.

1. Henius, Beiträge zur Arsenbehandlung der Chlorose. Inaug.-Diss. Giessen 1902.
2. Th. Giess, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Arsen auf den Organismus. Experim. Arch. 8. 175. 1877.
3. C. v. Noorden, Die Bleichsucht. Wien. Hölder. 1898.
4. M. Ekunia, Ueber die Ursache der sauren Reaktion der tierischen Gewebe nach dem Tode. Journ. prakt. Chem. 21. 478. 1880.

5. P. Reich, Ueber die Wirkung des As auf die roten Blutkörperchen. Inaug.-Diss. München 1899.
6. H. Weiske, Versuche über den Einfluß von Arsenbeigabe auf die Ausnutzung des Futters sowie auf den Stickstoffumsatz. Journ. f. Landwirtsch. **23**. 317. 1875.
7. A. M. Imjanitoff, Ueber den Einfluß der arsenigen Säure auf den tierischen Stoffwechsel. Zit. nach Maly Tch. **1901**. 751.
8. H. v. Böck, Untersuchungen über die Zersetzungen des Eiweißes unter dem Einfluß von Morphin, Chinin und arseniger Säure. Zt. Biol. **7**. 418. 1871 u. **12**. 512. 1876.
9. Fokker, zit. nach Voit, Handb. d. Physiol. d. Stoffw. **1881**. S. 182.
10. R. H. Chittenden u. W. Cummins, zit nach Maly Tch. **17**. 342. 1887.
11. C. Gäthgens, Ueber die Steigerung des Stickstoffkreislaufs durch Arsenpräparate. Ctb. med. Wiss. **1875**. 529. **1876**. 833.
12. A. Kossel, Zur Kenntnis der Arsenwirkungen. Experim. Arch. **5**. 128. 1876.
13. M. v. Nencki u. N. Sieber, Ueber eine neue Methode die physiologische Oxydation zu messen etc. Pflüger's Arch. **31**. 319. 1883.
14. Rosenbaum, Ueber den Kohlenhydratbestand des tierischen Organismus nach Vergiftung mit Arsen etc. Inaug.-Diss. Dorpat 1878.
15. Saikowsky, Ueber die Fettmetamorphose der Organe nach innerlichem Gebrauch von As, Sb und P-Präparaten. Virchow's Arch. **34**. 73. 1865.
16. B. Luchsinger, Experimentelle und kritische Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Glykogens. Inaug.-Diss. Zürich 1875.
17. N. Konikoff, Ueber den Einfluß gewisser Agentien auf die Menge des Glykogens in der Leber. Zit. nach Maly Tch. **1876**. 198.
18. A. Heffter, Beiträge zur Chemie des quergestreiften Muskels mit Berücksichtigung der Totenstarre und einiger Vergiftungen. Experim. Arch. **31**. 225. 1893.
19. F. Benz, Ueber den Kohlehydratstoffwechsel beim Kaninchen nach akuter Vergiftung mit arseniger Säure. Inaug.-Diss. Würzburg 1897.
20. K. Morishima, Ueber das Vorkommen der Milchsäure im tierischen Organismus mit Berücksichtigung der Arsenvergiftung. Experim. Arch. **43**. 217. 1899.
21. Oé, Zeitschr. d. med. Ges. Tokio. **13**. 847. Zit. nach Katsuyama, Zt. phys. Ch. **34**.
22. T. Araki, Beiträge zur Kenntnis der Einwirkung von Phosphor und arseniger Säure auf den tierischen Organismus. Zt. phys. Ch. **17**. 311. 1893.
23. H. Meyer, Studien über die Alkaleszenz des Blutes. Experim. Arch. **17**. 304. 1883.
24. F. Dronke u. C. A. Ewald, Eine Untersuchung über den Verlauf des Stoffwechsels bei längerem Gebrauch eines Levico-AsFe-Wassers. B. klin. W. **1892**. 19 u. 20.

ε) Antimon.

Die Antimonvergiftung ist relativ selten und daher auch tierexperimentell wenig studiert. Es liegen nur kasuistische Angaben vor.

Größere Dosen sollen beim hungernden Kaninchen die CO_2-Ausscheidung einschränken [R. H. Chittenden und Cummins (1)].

Der Eiweißumsatz kann beim gefütterten Hund nach 1—1,5 g Antimonoxyd (per os) unverändert bleiben [Chittenden und Blake (2)], beim hungernden steigt er mächtig (um 30 %) an [C. Gäthgens (3)].

Nach intravenöser Injektion sinkt die Blutkohlensäure stark ab [H. Meyer (4)].

Rascher Glykogenschwund und Verfütterung der Organe wurden

von Saikowsky (5) u. a. beobachtet. Chittenden und Blake (2) kamen bezüglich des Verhaltens des Glykogens nicht zu einheitlichen Ergebnissen.

Die Verhältnisse liegen nach diesen dürftigen Angaben ähnlich wie bei Arsen.

ζ) Eisen.

Die Bedeutung des Eisens als Material für den Aufbau des Hb-Moleküles ist bereits a. a. O. [A. Magnus-Levy (8)] eingehend erörtert worden. Die therapeutische Anwendung des Eisens hat mit dieser seiner Rolle nichts zu tun; denn Eisenhunger mit seinen schweren Folgen für die Ernährung [R. v. Hößlin (9)] läßt sich höchstens experimentell herstellen, spielt in der Pathologie keine Rolle. Das geht schon daraus hervor, daß vielfach durch andere Medikamente oder Kuren die gleiche Heilwirkung zustande kommt wie durch das Eisen.

In schreiendem Mißverhältnis zur Häufigkeit der Anwendung des Eisens stehen unsere Kenntnisse über die Stoffwechseländerungen, die sich unter seinem Einfluß vollziehen. Es wirkt in kleinen Dosen wohl ähnlich wie Arsen; mindestens regt es wie dieses die Blutbildung in kleinen Dosen mächtig an; daß es gleichzeitig den „Ernährungsstand hebt“, weiß jeder Kliniker [vergl. v. Noorden (10)]. Wahrscheinlich ist diese Wirkung Ausdruck der gleichen Stoffwechselwirkung wie die gesteigerte Blutbildung nämlich Ueberkompensation einer durch das Eisen herbeigeführten geringgradigen Herabsetzung der Oxydationskraft der Gewebe (wie durch das Höhenklima).

Der Eiweißumsatz war in einem Versuch T. Munks (11) am Hund im N-Gleichgewicht, der täglich 0,3—0,5 g sehr verdünntes Eisenchlorid erhielt, unverändert im Gegensatz zu dem Ergebnis eines älteren nicht einwandsfreien Versuches Rabuteaus (7), wo Zerfall eintrat.

Eisenvergiftung bei Darreichung per os gibt es nicht, da zu wenig resorbiert wird; es wäre denn, daß das Metall in Dosen gereicht würde, die den Magendarmkanal verätzen.

Bei subkutaner Darreichung größerer Gaben kommt es zu schwerer Allgemeinvergiftung, wobei die Blutkohlensäure sinkt [H. Meyer und Williams (6)]; das weist darauf hin, daß es auch hier wie bei Arsen zu Säurebildung kommt, in der wir wohl hier wie dort den Ausdruck herabgesetzter Gewebeoxydation erblicken dürfen.

Es wäre im Interesse einer Aufklärung über den Wirkungsmodus des Fe sehr erwünscht, den Stoffwechsel bei subkutaner Darreichung nicht toxischer Dosen zu vergleichen mit dem des Phosphors und Arsens.

Literatur.

1. R. H. Chittenden u. G. W. Cummins, zit. nach Maly Tch. **17**. **343**. 1887.
2. R. H. Chittenden u. T. A. Blake, Einfluß von Antimonoxyd auf den Stoffwechsel. Ref. Maly Tch. **17**. 403. 1887.
3. C. Gäthgens, Zur Kenntnis der Antimonwirkungen. Ctb. med. Wiss. **1876**. No. 18.
4. H. Meyer, Studien über die Alkaleszenz des Blutes. Experim. Arch. **17**. **304**. 1883.

5. Saikowski, Ueber die Fettmetamorphose der Organe nach innerlichem Gebrauch von As, Sb und P-Präparaten. Virch. Arch. **34**. 73. 1865.
6. H. Meyer u. F. Williams, Ueber akute Eisenwirkung. Experim. Arch. **13**. 70. 1880.
7. Rabuteau, C. rend. **86**. 1169. 1876.
8. A. Magnus-Levy, Dieses Handbuch. **1**. S. 84. 1906.
9. R. v. Hößlin, Ueber Ernährungsstörungen infolge Eisenmangels in der Nahrung. Zt. Biol. **18**. 612. 1882.
10. C. v. Noorden, Die Bleichsucht. Wien. Hölder. 1898.
11. I. Munk, Ueber den Einfluß des Alkohols und des Eisens auf den Eiweißzerfall. Dubois Arch. **1879**. 163.

b) Quecksilber, Uran, Chrom, Cantharidin.

Die Zusammenfassung dieser Gifte in eine Gruppe soll nichts anders dartun, als daß diese Gifte gewisse Symptome gemeinsam haben als: Verfettungen der Organe, Nephritis, Glykogenschwund und fast regelmäßig Glykosurie, ohne daß sich mit gleicher Sicherheit wie bei anderen Vergiftungen als deren Ursache Hyperglykämie feststellen ließe. Durch Nephritis und Glykosurie unterscheiden sie sich von der Gruppe des Phosphors, Arsens und Antimons, bei welcher die beide Symptome sehr in den Hintergrund treten, während sie bei dieser Gruppe den Vergiftungskomplex beherrschen. Ob auch bezüglich des Eiweißumsatzes Differenzen existieren, läßt sich noch nicht mit Sicherheit sagen.

α) Quecksilber.

Die Wirkung sehr kleiner Gaben ist analog der des Arsens und Phosphors: Fettansatz und gesteigerte Blutkörperchenbildung. (Beobachtungen von H. Schlesinger (1) an monatelang mit kleinsten Sublimatdosen behandelten Katzen, Hunden und Hühnern.) Die gesteigerte Blutbildung wurde u. a. beobachtet bei gesunden und kranken Tieren und Menschen von Schlesinger, Wilbouchewitsch (2), Keyes (3), Liègeois (4), Bennet (5), Robin (6), Galiard (8); eine besonders sorgfältige Untersuchung stammt von W. Bieganski (9).

Der Gaswechsel hungernder Kaninchen blieb nach kleinen Sublimatgaben unverändert [H. Schröder (10)].

Der Eiweißumsatz wird durch therapeutische Gaben ebenfalls nicht nennenswert beeinflußt [Versuch an einem Luetiker im N-Gleichgewicht von v. Böck, Cederkreutz (7) und an einem im N-Ansatz begriffenen Hund von H. v. Böck (11); vergl. auch F. Berg (12)]. D. Noel Paton (13) fand eine unbedeutende Steigerung des Stickstoffumsatzes beim Hund.

Hat demnach Quecksilber überhaupt eine ähnliche Wirkung auf den Eiweißumsatz wie Arsen, Antimon und Phosphor, so muß sie größeren Gaben zukommen. Dies läßt sich aber nicht feststellen, da dann gleichzeitig schwere Nephritis mit Eiweißausscheidung das Vergiftungsbild kompliziert und die Beurteilung des Eiweißumsatzes unmöglich macht. Wahrscheinlich durch nephritisch bedingte Retention von Endprodukten erklärt sich die Herabsetzung der N-Ausscheidung im Harn, wie sie von Schröder und Bruck (14) beobachtet wurden.

In der Tat fanden Doléris und Butte (15), Schröder, A. Gürber und A. Guttenberg (16), sowie H. Strauß (17) bedeutende Zunahme des Harnstoffs bezw. Reststickstoffs im Blut (bis auf das 10fache Strauß) ähnlich wie bei anderen Nephritiden auch. Reichte das im Blut gefundene N-Plus auch nicht zur Deckung des N-Defizit im Harn aus (Schröder), so ist zu bedenken, daß wahrscheinlich die Gewebe entsprechend ebenfalls zurückhalten.

Sehr häufig, fast regelmäßig wird bei Hg-Vergiftung Zucker im Harn gefunden [Beob. Saikowsky (18), J. v. Mering (19), Berg, Schröder, Graf (20), Gürber und Guttenberg, M. Heilborn (21)]. Ursache ist vielleicht Hyperglykämie [gefunden in mäßigem Grad von P. F. Richter (22), vermißt von Kissel (23) und Graf], doch steht die sichere Entscheidung aus. Jedenfalls schwindet das Leberglykogen sehr rasch (Graf, Kissel).

Untersuchungen betreffend das Vorkommen von Milchsäure im Harn scheinen nicht zu existieren.

Besondere Befunde bieten das Blut und die Niere. Im Gegensatz zu Phosphor und Arsen ist das Quecksilber in toxischen Dosen ein intensives Blutgift [G. Kaufmann (24)]. Polotebnow (25), Wilbouchewitsch, Noel Paton konnten eine intensive Abnahme der roten Blutkörperchen feststellen.

Die Nieren zeigen merkwürdige Kalkablagerungen [Saikowsky, Prévost und Frutiger (28), Königer (27), Kaufmann, Carvonen (29)]. Zur Aufklärung ihres Wesens angestellte Untersuchungen ergaben in 50% der Fälle absolut erhöhten Kalkgehalt der Nieren, während Blut- und Harnanalysen keine irgend verwertbaren Resultate ergaben [Königer, G. Jablonowsky (30)]. Prévost will eine übrigens geringfügige Abnahme des Aschengehaltes der Knochen konstatiert haben.

Verfettungen der Organe sind häufig beschrieben (vergl. Kaufmann).

Im akuten Versuch fand sich die Blutalkaleszenz herabgesetzt [H. Meyer (31), S. Peyron (26)].

Darnach ist Analogie mit der P-Vergiftung gegeben in der Wirkung kleiner Dosen auf Blutbildung und Stoffwechsel, in der Wirkung großer auf Organverfettung, Glykogenschwund etc. Scheinbar abweichend verhält sich die Wirkung auf den Eiweißumsatz; sollte sich herausstellen, was allerdings wegen der Nierenwirkung schwer festzustellen sein wird, daß der Unterschied ein prinzipieller, nicht nur ein quantitativer ist, dann müßten wir das Quecksilber aus dieser Gruppe streichen.

Spezifisch ist die Wirkung größerer Gaben auf die Niere, auf die Blutkörperchen und das häufige Auftreten von Glykosurie.

Literatur.

1. H. Schlesinger, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen lange Zeit fortgegebener kleiner Gaben Quecksilbers auf Tiere. Experim. Arch. **18**. 317. 1881.
2. Wilbouchewitsch, De l'influence des préparations mercurielles sur la richesse du sang en globules rouges et en globules blancs. Archs. d. Phys. **1874**.

3. Keyes, Etude expérimentale sur l'action toxique et thérapeutique du Mercure. Petersburg. 1875.
4. Liègeois, Des résultats cliniques et scientifiques obtenus avec les injections soucutanées de sublimé à petites doses dans l'étude de la syphilis. Gaz. des hôpit. **1869.**
5. Bennet, Researches into the action of mercury on the biliary secretion. London 1874.
6. Robin, Thèse de Paris. **1880.**
7. Cederkreutz, Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels in der Frühperiode der Syphilis etc. Inaug.-Diss. Breslau 1902.
8. Galliard, De l'action du mercure sur le sang etc. Archs. gén. **1885.** 527.
9. W. Biegánski, Ueber die Veränderungen des Blutes unter dem Einfluß von pharmakologischen Gaben von Hg-Präparaten. Arch. f. Dermat. u. Syph. **24.** **43.** **1892.**
10. H. Schröder, Der Stoffwechsel der Kaninchen bei akuter Quecksilbervergiftung. Inaug.-Diss. Würzburg 1893.
11. H. v. Böck, Ueber die Zersetzung des Eiweißes unter dem Einfluß von J und Hg. Zt. Biol. **5.** 393. 1869.
12. F. Berg, Ueber die Wirkung der sog. Alterantien insbesondere des Quecksilbers auf den Stoffwechsel. Inaug.-Diss. Rostock 1881.
13. D. Noel Paton, The nature of the relationship between urea formation and bile secretion. Journ. anat. Phys. **20.** 520. 1887.
14. Bruck, Ueber den Einfluß des Sublimats auf den Stoffwechsel. Inaug.-Diss. Berlin 1887.
15. Doléris et Butte, Recherches expérimentales sur l'intoxication par le sublimé corrosif. Nouv. arch. d'obstétr. et gynécol. **1886.** No. 12.
16. A. Gürber et A. Guttenberg, Untersuchungen über den Stoffwechsel bei akuter Hg-Vergiftung. M. med. W. **1895.** 1.
17. H. Strauß, Die chronischen Nierenentzündungen in ihrer Einwirkung etc. Berlin 1902.
18. Saikowsky, Ueber einige Veränderungen, welche das Quecksilber im tierischen Organismus hervorruft. Virch. Arch. **37.** 346. 1866.
19. J. v. Mering, Ueber die Wirkungen des Quecksilbers auf den tierischen Organismus. Experim. Arch. **13.** 86. 1881.
20. E. Graf, Glykosurie bei Quecksilbervergiftung. Inaug.-Diss. Würzburg 1895.
21. M. Heilborn, Experimentelle Beiträge zur Wirkung subkutaner Sublimatinjektionen. Experim. Arch. **8.** 361. 1878.
22. P. F. Richter, Zur Frage des Nierendiabetes. D. med. W. **99.** 841.
23. Kissel. Untersuchungen über den Glykogengehalt der Kaninchenleber. Inaug.-Diss. Würzburg 1894.
24. G. Kaufmann, Die Sublimatintoxikation. Breslau. Köbner. 1888.
25. Polotebnow, Beiträge zu Untersuchungen über die Wirkung der Quecksilberpräparate. Virch. Arch. **31.** 1864.
26. S. Peyron, Studien über die Schwankungen der respir. Kapaz. des Blutes. Thèse de Paris. **1891.**
27. Königer, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der akuten Hg-Vergiftung. Inaug.-Diss. Würzburg 1888.
28. Prévost et Frutiger, Etude expérimentale relative à l'intoxication par le mercure, son action etc. Rev. méd. de la Suisse rom. **1882.** 11—12.
29. Carvonen. Ueber den Einfluß des Quecksilbers auf die Nieren. Zt. Dermat. **5.** 113. 1898.

30. G. Jablonowsky, Ueber die Einwirkung des Hg auf den tierischen Organismus. Inaug.-Diss. Berlin 1884.
31. H. Meyer, Studien über die Alkaleszenz des Blutes. Experim. Arch. **17**. **304**. **1893**.

β) Uran.

Nach R. H. Chittenden und Cummins (1) ist die CO_2-Ausscheidung bei uranvergifteten Kaninchen unwesentlich gesteigert. Die Forscher beobachteten gleichzeitig Ansteigen der Temperatur.

Kleine Gaben von Uran sind beim Hund ohne Einfluß, große steigern den Eiweißumsatz (Vermehrung von N, H_2SO_4, P_2O_5) [Chittenden und Lambert (2)]; eine sichere Beurteilung ist wegen der starken Nierenwirkung des Urans unmöglich.

Unter Umständen soll eine rasche Entleerung des Leberglykogens stattfinden (Chittenden und Lambert beim Kaninchen). Jedenfalls ist Glykosurie eine fast regelmäßige Folge der Uranvergiftung [Leconte (3), Woroschilsky (4), R. Fleckseder (6), Cartier (7), R. Lépine u. a. (8)]; da sie bei fastenden Tieren nicht auftritt, dürfte sie auch nicht mit der Phlorhizinglykosurie in eine Kategorie zu bringen sein, wie Lépine es will. Gegen die Berechtigung dieser Annahme spricht auch die Tatsache, daß fast ausnahmslos während der Glykosurie [und nicht nur anfangs vor aller Glykosurie (Lépine und Boulud (10)] Hyperglykämie festgestellt wurde: H. Meyner's (9) Blutzuckerwerte bewegen sich zwischen 0,1791 und 0,261 %, die Fleckseder's betrugen im Durchschnitt 0,2 %. Ferner aber verhalten sich Urantiere auch darin prinzipiell verschieden von Phlorhizintieren, daß bei ihnen Hyperglykämie auch nach Nierenexstirpation besteht (Fleckseder).

Verfettung der Organe ist ein regelmäßiger Befund. Milchsäure wurde von Cartier im Harn vermißt.

γ) Chrom.

Das Chrom schließt sich insoferne dem Uran enge an, als auch bei seiner Anwendung Organverfettung — von G. Rosenfeld (11) in Leber und Herz durch Fettbestimmung nachgewiesen; die Niere verfettet nicht (Rosenfeld), — Nephritis und Glykosurie [J. v. Kossa (12), A. Lohr (13), R. Rössle (14), J. Pal (15)] fast regelmäßige Folgen sind. Hyperglykämie fehlte selbst nach Nierenexstirpation (v. Kossa). Andererseits hindert oder vermindert die Chromnephritis das Zustandekommen der Phlorhizin- und Diuretinglykosurie [D. Hellin und C. Spiro (16), P. F. Richter (17)].

δ) Cantharidin.

Die Unterbringung des Cantharidins in diese Gruppe geschieht, weil auch hier Nephritis und Organverfettung im Vordergrund der Vergiftung stehen. Bezüglich der Nephritis hat A. Ellinger (18) die bedeutsame Entdeckung gemacht, daß sie bei Kaninchen nur dann zustande kommt, wenn der Harn alkalisch ist. (Lange bekannt ist die Immunität gewisser Tiere gegen das Gift.) Die Organverfettung wurde von G. Rosenfeld (19)

und A. Rosenthal (20) studiert. Nach ersterem betrifft sie nur die Leber, nicht das Herz. Nach letzterem wird die Niere sogar fettärmer. Herz, Niere und Leber sind besonders wasserreich.

Bei Kaninchen beobachtete Richter (21) nicht selten Glykosurie, während andererseits andere Glykosurien [Phorhizin (Hellin und Spiro), Koffein (Richter)] durch Cantharidinvergiftung gemindert werden; Hyperglykämie war nicht deutlich nachweisbar (Richter).

c) Blei, Platin, Kupfer, Zink.

Ueber die Stoffwechselwirkungen dieser schwer resorbierbaren Metalle ist nur wenig bekannt.

Bei hungernden Kaninchen soll Kupfer die CO_2-Ausscheidung drücken [Chittenden und Cummins (1)].

Kleine Dosen von Kupfer [V. Cervello und F. Barabini (22), Cervello und Scarpinato (23)] sollen bei Anämischen die Blutbildung anregen; bei gesunden Tieren beobachteten das gleiche Cervello und Giudiceandrea (5), während weder Iliascheff (25) noch Wolf (26) Beeinflussung der Blutkörperchenzahl noch des Hämoglobins fanden.

Auch Zink ist nach Savoca (27) und Grahé (28) als Blutbildner therapeutisch wertvoll (Wolf beobachtete bei Ratten nichts dergleichen).

Bei schwerer chronischer Vergiftung mit Blei ist häufig Anämie beobachtet [vergl. Galet (29)]. Sie beruht auf Untergang roter Blutkörperchen. Das Urobilin im Harn soll vermehrt sein.

Bei der durch subkutane Injektion herbeigeführten akuten Vergiftung sinkt die Größe der ausgeatmeten [Blei Hess und B. Luchsinger (31)] und der Blutkohlensäure stark ab [Platin und Kupfer H. Meyer (30); Blei S. Peyron (32).] Die Oxydation von Benzol zu Phenol ist bei Kupfer- und Platinvergiftung stark herabgesetzt [Nencki und Sieber (34)].

Der Eiweißumsatz bei der chronischen Bleivergiftung des Menschen ist mehrfach, aber nie unter einwandsfreien Bedingungen, untersucht; beim Menschen will R. Götze (36) mitunter eine starke Steigerung des N-Umsatzes beobachtet haben. Ellenberger und Hofmeister (37) haben beim Hammel, H. Lüthje (38) beim Hund, H. Surmont und J. Brunelle (39) bei Menschen nichts dergleichen wahrgenommen. Bucco (40) gibt als regelmäßigen Befund Verminderung der N-Ausscheidung im Harn an. Im Anfall ist nach Götze die Harnstoffausscheidung gesteigert, nach Bouchard (41), Combemale und H. Surmont (42) und Surmont und Brunelle sowie Gaucher (43) herabgesetzt. Es darf als sicher gelten, daß bei Erfülltsein gewisser prädisponierenden Bedingungen Blei zur Entstehung von Gicht disponiert [O. Minkowski (35)]. Aenderungen der U-Ausscheidung wurden bei bleivergifteten Hunden von Lüthje vermißt.

Alimentäre Glykosurie läßt sich leicht erzielen [Brunelle (11 mal unter 21 Fällen), Surmont und Brunelle, S. Rosenberg (24) und Bucco].

Literatur.

1. R. H. Chittenden u. G. W. Cummins, Einfluß einiger organischer und anorganischer Stoffe auf den Gaswechsel. Maly Tch. **17**. 342. 1887.
2. R. H. Chittenden u. A. Lambert, Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Uransalze. Zt. Biol. **25**. 513. 1888.
3. Léconte, Résumé des expériences sur l'acetate d'uranium. Gaz. méd. de Paris. **1854**. 196.
4. Woroschilsky, Ueber die physiologische Wirkung des Urans. Inaug.-Diss. Dorpat 1889.
5. Giudiceandrea, Ueber die hämatogene Wirkung des Kupfers. Il policlinico. **1900**. 23.
6. R. Fleckseder, Ueber Hydrops und Glykosurie bei Uranvergiftung. Experim. Arch. **56**. 53. 1906.
7. Cartier, Glycosuries toxiques. Thèse de Paris. **1891**.
8. R. Lépine, Les glycosuries toxiques. Arch. méd. exp. **15**. 129. 1903.
9. H. Meyner, Der Kohlenhydratverbrauch bei Uranvergiftung. Inaug.-Diss. Würzburg 1898.
10. R. Lépine et Boulud, Ueber die Abwesenheit von Hyperglykämie bei Uranylvergiftung. Rev. méd. **1904**. H. 1—3.
11. G. Rosenfeld, Studien über Organverfettungen. Experim. Arch. **55**. 179. 1906.
12. J. v. Kossa, Chromsäurediabetes. Pflüger's Arch. **88**. 627. 1902.
13. A. Lohr, Ueber einen Fall akuter Chromvergiftung mit spontaner Glykosurie. B. klin. W. **41**. 749. 1904.
14. R. Rössle, Wirkung der Chromsäure. D. Arch. Med. **75**. 569. 1904.
15. J. Pal, Glykosurie bei Chromvergiftung. Wien. med. W. **1902**. 846.
16. D. Hellin u. C. Spiro, Ueber Diurese I. Experim. Arch. **38**. 368. 1897.
17. P. F. Richter, Kritisches und Experimentelles über die Beziehungen zwischen Nieren und Glykosurie. Zt. klin. M. **41**. 160. 1900.
18. A. Ellinger, Beziehungen zwischen der Giftwirkung des Kantharidins auf die Nieren und der Reaktion des Harns. M. med. W. **1905**. No. 8.
19. G. Rosenfeld, Studien über Organverfettungen. Experim. Arch. **55**. 179. 1906.
20. A. Rosenthal, Fettbildung. D. Arch. Med. **78**. 94. 1903.
21. P. F. Richter, Zur Frage des Nierendiabetes. D. med. W. **1899**. No. 51.
22. V. Cervello u. F. Barabini, zit. bei Wolf (25).
23. V. Cervello u. Scarpinato, zit. bei Wolf (25).
24. S. Rosenberg, Ueber das Vorkommen der alimentären Glykosurie bei Gesunden sowie bei einigen Intoxikationen. Inaug.-Diss. Berlin 1897.
25. M. Iliascheff, Ueber den Einfluß der Salze verschiedener Schwermetalle auf die morphologische Zusammensetzung des Blutes etc. Maly Tch. **31**. 255. 1901.
26. W Wolf, Ueber den Einfluß von Kupfer- und Zinksalzen auf die Hämoglobinbildung. Zt. phys. Ch. **26**. 442. 1898.
27. Savoca, zit. bei Wolf (25).
28. E. Grahé, Ueber die Einwirkung von Zink und seiner Salze auf das Blut und den Blutfarbstoff. Arb. d. pharm. Inst. Dorpat. **1893**.
29. O. Galet, Ueber den Bleisaum und die Veränderung des Blutes bei Bleivergiftung. La clinique. **18**. 281. 1904.
30. H. Meyer, Studien über die Alkaleszenz des Blutes. Experim. Arch. **17**. 304. 1883.
31. B. Luchsinger u. Heß, Toxikologische Beiträge. Pflüger's Arch. **35**. 174. 1884.
32. S. Peyron, Studien über die Schwankungen der respiratorischen Kapazität des Blutes etc. C. rend. soc. biol. **43**. 835. 1891.

33. J. Brunelle, Ueber alimentäre Glykosurie bei Bleikolik. Arch. gén. **1894**. 688.
34. M. v. Nencki u. N. Sieber, Ueber eine neue Methode die physiologische Oxydation zu messen. Pflüger's Arch. **31**. 319. 1883.
35. O. Minkowski, Die Gicht. Wien. Hölder. 1903.
36. R. Götze, Die Bleivergiftung. Verh. d. Würzb. Ges. **22**. 8. 1893.
37. Ellenberger u. Hofmeister, Zur physiologischen Wirkung und Deposition der Bleisalze beim Wiederkäuer. Arch. f. wiss. Tierk. **10**. 3. 1883.
38. H. Lüthje, Ueber Bleigicht und den Einfluß der Bleiintoxikation auf die Harnsäureausscheidung. Zt. klin. M. **29**. 266 u. **31**. 112. 1896.
39. H. Surmont et J. Brunelle, Untersuchung über die N-Ausscheidung bei Bleikolik. Archs. gén. **1894**. 184.
40. Bucco, Chronische Bleivergiftung, Glykosurie, Harnsäure und oxals. Diathese. Maly Tch. **1900**. 881.
41. Ch. Bouchard, C. rend. soc. biol. **1878**. 271.
42. F. Combemale et H. Surmont, Ueber die Ausscheidung des Stickstoffs im Harn bei Bleikolik. C. rend. soc. biol. **42**. 473. 1890.
43. Gaucher, Rev. méd. **1881**. 877.

VI. Narkotika und Hypnotika.

Hierher gehört eine große Reihe chemisch zum Teil völlig differenter Körper, die das Gemeinsame haben, vermöge gewisser physikalisch-chemischer Eigenschaften [vergl. Gottlieb (10)] das Zentralnervensystem in besonderer Weise zu beeinflussen: während des daraus resultierenden Zustandes der Narkose ist die Größe der Verbrennungen in einer bestimmten Weise verändert. Dazu kommen Aenderungen der Art und Größe der Zersetzung, die nicht von der Narkose als solcher, sondern von der jeweiligen Beschaffenheit der Narkotika abhängen und die im Anschluß an die durch die Narkose selbst gesetzten Aenderungen besprochen werden sollen.

A. Wirkungen der Narkose.

1. Der Gaswechsel.

In der tiefen Narkose sind die Verbrennungen, wie im Schlaf, nur quantitativ meist stärker herabgesetzt. Das haben alle Tierversuche — Beobachtungen am Menschen sind mir nicht bekannt geworden — übereinstimmend ergeben, durch welche Mittel immer die Narkose herbeigeführt wurde und mit welchen Methoden die Messung des Umsatzes auch ausgeführt wurde. Untersucht wurde die Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureabgabe in der Narkose herbeigeführt durch Chloral [Th. Rumpf (1), Ch. Richet (2)], Paraldehyd [Ch. E. Quinquaud (3)], Chloroform, Alkohol und Aether [Rumpf (1)], durch Morphium [H. v. Böck und J. Bauer (4), C. Binz (5), Rumpf (1), F. Henrijean (6), R. H. Chittenden (7), E. Müller (8)], und Kohlensäure bei gleichzeitiger Sauerstoffzufuhr [P. Bert (9), C. Friedländer und E. Herter (12)]. Bei der Eindeutigkeit der Ergebnisse erübrigt es sich auf die untereinander nicht gleichwertigen Untersuchungen einzeln einzugehen. Außer durch das Ergebnis der Gasanalysen

wird die Minderverbrennung auch durch die Tatsache eines Temperaturabfalles während der Narkose bewiesen; beim Menschen beträgt er bei der üblichen Narkose ca. 0,3—1,0° (Kunkel). Dieser Temperaturabfall kommt dadurch zustande, daß infolge Lähmung der wärmeregulierenden Zentren [vergl. O. Loewi (11)] der gesteigerte Wärmeverlust von der Körperoberfläche — abnorme Erweiterung der Hautgefäße — nicht durch entsprechend gesteigerte Verbrennung ausgeglichen wird. Die Frage, ob sämtliche Narkotika auch direkt die Oxydationen herabsetzen ist noch offen: sie wurde von Rumpf auf Grund der kaum zu Schlüssen verwertbaren Beobachtung verneint, daß extra corpus der Sauerstoff aus Blut mit und ohne Zusatz eines Narkotikums zur gleichen Zeit schwindet. Auf Grund der herrschenden Narkosetheorie können wir Folgendes sagen: da die Narkose durch eine Wechselwirkung zwischen Narkotikum und Zelllipoid zustandekommt, muß in all den Zellen, wo das Lipoid dem Wirkungskern angehört, eine Zellschädigung im Sinne einer Oxydationsminderung eintreten. Wir wissen aber nicht, wo, mit Ausnahme des Zentralnervensystems, das der Fall ist.

Die von der narkotisierenden Wirkung unabhängigen, rein chemischen Wirkungen einzelner Narkotika kommen an dieser Stelle noch nicht in Betracht.

2. Die Kohlenhydratverbrennung.

Daß an der Minderverbrennung in der Narkose die Kohlenhydrate sich beteiligen dürften, scheint aus einer sehr sorgfältigen Untersuchung von E. Nebelthau (17) über den Einfluß einiger Narkotika auf den Glykogenbestand der Leber und der Muskeln sich zu ergeben, die vorgängige mittelst nicht einwandsfreier Methodik gewonnene Versuchsergebnisse von R. Lepine und Porteret (18) bestätigte und erweiterte.

Nebelthau bestimmte den Glykogengehalt in Leber und Muskeln von Tieren, die nach vorgängiger Inanition Narkotika erhalten hatten. 10 Kaninchen hatten am 6. Hungertag einen Glykogengehalt von 0,1 bis 0,3 g. 2 Tiere erhielten an diesem Tag 1,2 bez. 2,3 g Chloral; ihr Leberglykogengehalt betrug ca. 24 Stunden darnach 0,4 bez. 1,0 g, war mithin höher als bei den Kontrolltieren. Zum gleichen Ergebnis führten zahlreiche ähnliche Versuche an Hühnern. Nach 4—6 tägiger Karenz schwankte der Glykogengehalt der Leber zwischen 0,02 bis 0,14 g, betrug höchstens 1 %, der der Muskeln schwankte zwischen 0,03—1,8 g. Erhielten die Tiere am 6. Tag Narkotika und zwar Chloral, Paraldehyd, Chloroform, Aether, Alkohol, Sulfonal oder Urethan soviel bis Schlaf eintrat, so überschritt der Glykogengehalt der Leber immer weit das bei den Kontrolltieren gefundene Maximum und betrug bis zu 1,7—3,1 g. Die Versuche beweisen einwandsfrei, daß im Hunger Glykogen neugebildet wird; da es unter normalen Verhältnissen weiter verbraucht wird, findet man gewöhnlich nur Spuren davon. Wird aber der Verbrauch eingeschränkt z. B. durch verringerte Arbeit der Muskeln oder Drüsen infolge Ausfalls zentraler Erregungen wie in der Narkose, dann

kommt es zu einer Anhäufung. Daß wirklich verminderter Verbrauch die Ursache seiner Nachweisbarkeit in der Narkose ist, darf man wohl daraus schließen, daß Nebelthau bei Karenztieren nach Rückenmarksdurchschneidung mehr Glykogen fand als ohne diesen Eingriff. An diese Stelle gehört wohl auch die von Fr. Eckhardt (20) entdeckte Tatsache, daß vorgängige Chloralisierung den Eintritt des Piqûrediabetes hindert. Diese Hemmung beruht doch wohl darauf, daß das narkotisierte Hirn die durch den Stich gesetzte Erregung nicht aufnimmt noch weiterleitet. Beim Kohlenoxyddiabetes versagte Chloral, beim menschlichen wurde es selten und mit wechselndem Erfolg versucht [M. Kaufmann (21)], sei es, daß man es nicht ohne Schaden in wirksamer Dose geben kann oder daß der Diabetes eine andere Genese hat. Hier ist von Narcoticis bekanntlich nur Morphium bezw. Opium und auch nur unter Umständen wirksam (Kaufmann). P. Fr. Richter (23) glaubt auf Grund von Tierversuchen, die der Bestätigung harren, die Wirkung dieser Mittel analog der oben auseinandergesetzten des Chlorals auffassen zu sollen.

B. Sonderwirkungen der einzelnen Narkotika.

Während die bisher beschriebenen Wirkungen von der Narkose als solcher abhängen, ist die Beeinflussung anderer Stoffwechselvorgänge durch die Narkotika hiervon unabhängig, bedingt durch die Sondereigenschaften der einzelnen Narkotika, die sich besonders rein bei nicht narkotisierenden Gaben äußern. Diese Wirkungen sollen hier im Zusammenhang gebracht werden, wenngleich sie, wie z. B. die der chlorierten Narkotika, ihrem Wesen nach in ganz andere Gruppen gehören.

1. Chloroform, Chloralhydrat, Chloralose.

Daß das Chloroform direkt und nicht nur infolge seiner narkotisierenden Wirkung die Oxydationen herabsetzt, machte schon Scheinesson (26) dadurch wahrscheinlich, daß er mit Chloroform auch dann Temperaturabfall erzielen konnte, wenn er den Wärmeverlust durch die Haut bei seinen Tieren hinderte. Immerhin konnte am Zustandekommen dieser Temperatursenkung der Wegfall des zentralen Muskeltonus beteiligt sein. Später zeigten dann M. v. Nencki und N. Sieber (14) sowie N. Simanowsky und C. Schoumoff (15), daß in der Chloroform-, nicht aber in der Aethernarkose von eingeführtem Benzol weniger zu Phenol oxydiert wird, als normal. Ist auch die Deutung dieses Phänomens bekanntlich strittig [vergl. O. Nasse (79)], so wird die spezifische, von der narkotisierenden unabhängige Wirkung des Chloroforms völlig sichergestellt durch die nunmehr folgenden Beobachtungen.

a) Eiweißumsatz.

Während der Chloroformnarkose ist der Eiweißumsatz nicht nur nicht wie der Gesamtumsatz vermindert, sondern sogar gesteigert [F. Straßmann (30): Versuch am hungernden Hund, Ken Taniguti (31): am Hund im Stickstoffgleichgewicht]. Dieser Einfluß ist nicht etwa der

Narkose zuzuschreiben; denn Chloroformwasser in sehr kleinen, bei weitem nicht narkotisierenden Mengen gegeben, wirkt ebenso [E. Salkowski (32), O. Rostoski (33), N. Sawelieff (34), Ken Taniguti (31), H. Benedikt (35). Analog wirkt Chloralhydrat in narkotisierenden und kleineren Dosen [J. Peiser (36): Selbstversuch im N-Gleichgewicht, E. Harnack und Remertz (37), Harnack und Kleine (38), Ken Taniguti (31) am Hund]. Nach Aussetzen des Mittels kann unter Umständen eine Einschränkung der N-Ausscheidung folgen, doch ist dies keineswegs ein regelmäßiges Vorkommnis [Salkowski (32)]. Ueber den Einfluß von Chloralamid liegt nur eine unzureichende Untersuchung vor [J. Gordon (39)]. Die Form, in der das Mehr von Stickstoff im Harn austritt, ist beim Kaninchen Harnstoff (Rostoski): beim Hund soll dies nicht zutreffen, vielmehr abgesehen von dem übrigens nur ganz unwesentlich gesteigerten Ammoniak [Harnack (40)] ein besonderer Körper auftreten, der neben Stickstoff Schwefel und keine Biuretreaction gibt (s. u.).

b) Chlorid- und Phosphatausscheidung.

Parallel mit der des Stickstoffs steigt auch die Ausfuhr der Chloride und Phosphate an (Benedikt, Ken Taniguti). Bezüglich der Ausscheidung der ersteren hat J. Kast (41) dann noch die eigentümliche Beobachtung gemacht, daß chlorarme Hunde im Anschluß an wiederholte Chloroformierungen längere Zeit hindurch eine beträchtliche Steigerung aufweisen: vielleicht handelt es sich dabei um die sekundäre Folge einer schweren allgemeinen Schädigung des Organismus durch die wiederholte Narkose, die sich auch in starker Gewichtsabnahme äußert: Kast ist geneigt, diese Steigerung der Chloridausscheidung in Parallele zu setzen zu der gleichartigen Beobachtung Forster's beim Hunger chlorarmer Tiere. Gleichzeitig tritt im Harn der Hunde — vielleicht als Folge der in vitro stets, in vivo äußerst selten [Ostertag (42)] auftretenden Blutauflösung — in diesen Fällen Bilirubin auf. Beim Menschen tritt 3—4 Tage nach Chloroformnarkosen, auch ohne daß irgend eine Blutung stattgefunden hätte, im Harn reichlich Urobilin auf [Kast und Mester (44)].

c) Schwefelausscheidung.

Entsprechend dem gesteigerten Eiweißzerfall ist auch die Ausscheidung des Gesamtschwefels vermehrt [Sawelieff (34), Rudenko (69), Benedikt (35), Harnack und Kleine (38)]. In der Zusammensetzung desselben tritt dabei direkt oder nach wenigen Tagen insofern eine Aenderung ein, als der nicht oxydierte Schwefel z. T. auf Kosten des Sulfatschwefels stark ansteigt (Harnack und Remertz' Beobachtung nach Chloralhydrat, Sawelieff, Rudenko, Benedikt nach Chloroform beim Hund, Kast und Mester beim Menschen). Besonders instruktiv ist der Vergleich der Werte, den letztere Forscher im Harn vor und nach der Narkose feststellten:

Nicht oxydierter Schwefel in $^0/_0$ des Gesamten vor der Narkose	nach der Narkose
12,5	20,8
16,6	30,8
14,9	23,2
10,4	20,0:

die von Salkowski (50), Lépine (51), M. Stadthagen (52) für den Prozentgehalt des unoxydierten Schwefels im Gesamtschwefel angegebenen Werte bewegen sich zwischen 15 und 18. Bei Betrachtung längerer Perioden gleicht sich allerdings in einigen Beobachtungen der Unterschied aus (Benedikt). Die Erklärung der genannten Verschiebung richtet sich nach der Vorstellung, die man sich von der Herkunft und Bedeutung des neutralen Schwefels macht; zu einer experimentellen Begründung der verschiedenen Vorstellungen sind erst einige Ansätze gemacht, und es bleibt der künftigen Forschung so gut wie alles auf diesem Gebiet noch zu tun. Harnack hält den neutralen Schwefel für eine Vorstufe des oxydierten und sieht daher in seiner Zunahme, ebenso wie nach dem Vorgang Salkowski's schon früher Rudenko, ein Symptom für die allgemein herabgesetzte Oxydationskraft des Organismus. Da er nun nach Zufuhr von Amylenhydrat bei Hunden diese Verschiebung vermißte, beschuldigte er im Fall der chlorierten Körper das Chlor an dieser Wirkung und prüfte die Berechtigung dieser Annahme durch Darreichung einer Kombination von Chloral und Alkali, durch welch letzteres er das im Organismus eventuell freiwerdende Chlor unschädlich zu machen hoffte. Nach der Anwendung von Natriumkarbonat allein trat — übrigens im Gegensatz zum Ergebnis gleichsinniger Untersuchungen von G. Jawein (53) und Ken Taniguti, die allerdings viel größere Alkalimengen darreichten — keine Aenderung in der Zusammensetzung des Schwefels ein und sie blieb nunmehr auch wirklich aus, als Alkali gleichzeitig mit Chloralhydrat gegeben wurde: übrigens sind die Werte der einzelnen Tage und der Perioden derart schwankend, daß es kaum angängig sein dürfte, den Schluß Harnack's durch das Ergebnis seines Versuchs für endgiltig entschieden zu halten. Eine andere Anschauung vertritt Benedikt. Auf Grund einer sehr großen Reihe sorgfältigster Untersuchungen am Menschen und unter Verwertung des vorliegenden Beobachtungsmaterials hält er es für sehr wahrscheinlich, daß in der Norm der nicht oxydierte Schwefel überhaupt nicht oder nur zum geringsten Teil Vorstufe des Sulfatschwefels ist, seine Ausscheidung vielmehr im Gegensatz zu der des letzteren eine vom Eiweißumsatz innerhalb weiter Grenzen etwa wie die der Harnsäure unabhängige, relativ konstante Größe darstelle. Er schließt dies daraus, daß in der Tat die oft beschriebenen Zunahmen des nichtoxydierten Schwefels nur prozentuale sind, die absolute Ausscheidungsgröße dabei meist unverändert ist. Danach wäre bei unveränderter Schwefelgesamtausscheidung das relative Ansteigen des nicht oxydierten Schwefels Beweis nur für Minderbildung von Sulfat, also für verminderten

Eiweißumsatz, nicht für herabgesetzte Oxydation im allgemeinen — bekanntlich brauchen diese beiden Größen, Kraft- und Eiweißstoffwechsel, keineswegs mit einander parallel zu verlaufen. Nur bei mangelhafter Fettzersetzung soll es — etwa analog wie bei verminderter Kohlenhydratzersetzung zu vermehrter Azetonbildung — auch zu einer absoluten Steigerung des neutralen Schwefels, dann allerdings auf Kosten des Sulfatschwefels kommen —, wie umgekehrt bei gesteigerter Fettzersetzung eine Abnahme des Neutralschwefels eintritt [A. Heffter (54)]. Demnach hält Benedikt auch die Steigerung des Neutralschwefels infolge Einfuhr der chlorierten Narkotika, da sie eine absolute Zunahme bedeutet, für die Folge verminderter Verbrennung speziell der Fette. Daß eine solche bei der Narkose besteht, ist nach dem, was wir oben betreffs der Verbrennungen gesehen haben, kaum zweifelhaft. Unsere bisherigen Kenntnisse reichen weder dazu aus, zu entscheiden, ob wirklich die verminderte Verbrennung der Fette oder allgemein herabgesetztes Oxydationsvermögen Ursache des Auftretens vermehrter Mengen von Sulfatschwefel ist, oder ob dafür vielleicht ganz andersartige Gründe in Betracht kommen.

Unentschieden ist auch noch, ob das Mehr an neutralem Schwefel dem gleichen Körper angehört, wie der neutrale Schwefel des normalen Harnes. Harnack will, allerdings nur bei fleischgefütterten Hunden, aus dem Harn nach Chloralhydratdarreichung einen besonderen Körper isoliert haben, den gleichen wie bei der Phosphorvergiftung (55); dieser Körper ist allerdings nicht anders charakterisiert, als daß er sich durch Phosphorwolframsäure fällen läßt, Schwefel und Stickstoff enthält und einen eigentümlichen Geruch nach geräucherten Selcherwaren hat; ebenso wollen Kast und Mester aus dem Harn von Menschen nach Chloroformnarkose einen schwefelhaltigen Körper isoliert haben, der in der Norm nicht oder nur in verschwindender Menge vorkomme. Es gelang auch ihnen die Reindarstellung nicht; sie konnten nur feststellen, daß der Harn mit 10proz. Natronlauge gekocht bei Bleizusatz das Blei intensiv schwärze und daß der Schwefel selbst durch mehrstündiges Kochen sich nicht abspalten lasse. Auch hier ist noch ein weites Feld für künftige Untersuchungen.

d) Harnazidität.

In den Fällen Kast und Mester's soll auch die Harnazidität eine auffällig starke gewesen sein. Die Bestimmung derselben mittels Alkalititrierung ergab

vorher	nachher
22,4	38,0
27,0	42,5
20,7	28,0
15,0	43,0
20,0	40,0
16,5	48,0.

Der Nachweis von Milch- und Oxybuttersäure mißlang. Möglicherweise handelte es sich auch dabei um das Auftreten größerer Mengen flüchtiger Fettsäuren, wie sie wenigstens nach Alkoholnarkosen von Thomas nachgewiesen wurden.

e) Glykosurie.

Während als Regel infolge der Narkose die Umsetzung der Kohlenhydrate vermindert ist, kommt es besonders nach Chloroformdarreichung mitunter zu einer plötzlichen Entleerung der Glykogendepots [Rosenbaum (19)] und Hyperglykämie [Heinsberg (58)] mit konsekutiver Glykosurie [Levinstein (56), C. Manchot (57)]. Nach Eckhardt, J. v. Mering und Musculus (59) sowie Manchot tritt Zucker nur nach Verabfolgung großer Dosen Chloral, dann aber sehr häufig auf. Ursache der Glykogenumwandlung ist möglicherweise in einzelnen Fällen verminderte Sauerstoffzufuhr infolge oberflächlicher Atmung und schlechter Zirkulation. Betreffs der eigentümlichen Beobachtung Manchot's, der zufolge sich scheinbar infolge der Darreichung von Chloralamid bei einem Menschen eine Art Diabetes entwickelte, vergleiche B. Naunyn's Darstellung (72).

Nach Chloroformnarkosen läßt sich relativ leicht alimentäre Glykosurie erzielen [E. Bendix (80)].

f) Azetonurie.

Ferner tritt oft sehr rasch danach Azeton im Harn auf [E. Becker (91), H. Greven (92), T. H. Abram (93)] und bei Diabetikern mitunter Koma [Becker (91)].

g) Blutalkaleszenz.

Thomas (70) fand beim Hund in tiefer Chloroformnarkose keine Verminderung der auspumpbaren Blutkohlensäure, titrimetrisch ließ sich dagegen eine Verminderung der Alkaleszenz feststellen [Thomas, E. Peiper (60), E. Behring (61)]; worauf diese an sich auffällige Differenz beruht, läßt sich mit Sicherheit nicht angeben. Vielleicht ist infolge der unzureichenden Respiration die Kohlensäurespannung in Blut und Gewebe erhöht, was natürlich auch in Fällen bestehender Säurung bei Zugrundelegung der Kohlensäurewerte normale Alkaleszenz vortäuschen könnte. Auffällig ist dann nur, daß die Kohlensäurewerte sich garnicht ändern sollten. Möglicherweise ist an der Säurung auch Zugrundegehen roter Blutkörperchen Schuld, worauf die zitierten Befunde von Bilirubin und Urobilin hinweisen könnten. Ueber die Wirkung der Blutkörperchenzerstörung vgl. Fr. Kraus (62).

h) Organverfettung.

Im Anschluß an selbst einmalige Chloroformnarkosen wurden als Regel intensive Fettinfiltrationen in Organen gefunden, und zwar insbesondere des Herzens [V. Rubow (71), G. Rosenfeld (43)] und seiner

Ganglien [S. Schmidt (45)], sowie der Leber [Ungar (46), Straßmann (l. c.), Ostertag (l. c.), Gading (47), Lengemann (48); die Nieren sind nur nach Ausweis des mikroskopischen Bildes verfettet, die chemische Analyse ergibt keine Fettzunahme (Rubow, Rosenfeld).

Ueber die Zusammensetzung des Fettes belehre die folgende Analyse Rubow's:

	Aetherextrakt %	Lezithin %	Fett %
Normales Herz	12,23	8,01	4,21
Chloroform. "	13,48	8,6	4,88
" "	14,62	8,91	5,71

Demnach hat sowohl der Fett- als der Lezithingehalt zugenommen. Die Verfettungen sind unabhängig von der Narkose; denn sie treten auch nach subkutaner Injektion kleiner Chloroformmengen auf [H. Nothnagel (49), Ostertag].

Die chemischen Symptome der Chloroformvergiftung sind völlig analog denen der Gifte, die wie Blausäure, Phosphor etc. die Oxydationsfähigkeit der Zellen selbst herabsetzen; wichtig wäre es, in Vergiftungsfällen nach Milchsäure und anderen Produkten unvollständiger Verbrennung zu suchen.

2. Aether und Paraldehyd.

Der Eiweißumsatz wird nicht einmal durch narkotisierende Gaben von Aether (Ken Taniguti am Hund) oder Paraldehyd (Peiser, Selbstversuch, Ken Taniguti, Harnack und Kleine am Hund) beeinflußt. Das Verhalten der Blutalkaleszenz wurde eingehend von Thomas untersucht. Im Falle subkutaner Anwendung beim Kaninchen wurde der Kohlensäuregehalt nicht beeinflußt. Der gegenteilige Befund von Kraus, der in einem Versuch am Kaninchen ein sehr starkes Absinken der Kohlensäure beobachtete, ist nach Thomas durch wahrscheinlich besonderes Verhalten des Tieres in diesem Fall bedingt. Inhalation beim Hund führte zu Steigerung der Kohlensäurewerte und Abnahme des Sauerstoffgehaltes, während die Alkaleszenz, durch Titration bestimmt, keine Abweichung ergab. Das Ergebnis der Blutgasanalyse des Menschen stimmt mit dem beim Hund gewonnenen überein.

Betreffs Aetherglykosurie vergl. S. 710ff.

3. Amylenhydrat.

Der Eiweißumsatz und entsprechend die Ausscheidung von Gesamtschwefel, Chlorid und Phosphat wird durch Amylenhydrat in großen medizinalen Gaben beim Menschen (Peiser) und beim Tier [Harnack und Meyer (63), Harnack und Remertz, Ken Taniguti) wesentlich herabgesetzt, ohne daß verminderte Nahrungsresorption als Ursache in betracht käme (Peiser). Eine Verschiebung der Schwefelkomponenten wurde nicht beobachtet (Harnack und Kleine).

4. Sulfonal und Trional.

In einem einwandsfreien Selbstversuch C. Schaumann's (64) blieb der Eiweißstoffwechsel durch hohe medizinale Gaben von Trional und Sulfonal völlig unverändert. Aeltere unzureichende Versuche am Hunde stammen von M. Hahn (65) und Smith (66). Sehr große Gaben führen bekanntlich gelegentlich zu Blutauflösung und Auftreten besonderer Farbstoffe [H. Quincke (74), besonders auch Kast und P. L. Weiß (73) sowie A. Garrod und G. Hopkins (78), die übrigens merkwürdigerweise im Harn kein Eisen nachweisen konnten] und von Hämatoporphyrin im Harn. Die Gegenwart desselben braucht sich nicht in abnormer Harnfärbung zu äußern, da das Hämatoporphyrin als Chromogen im Harn enthalten sein kann. Seit der Entdeckung des Hämatoporphyrins im Harn nach Sulfonaldarreichung durch B. J. Stokvis (75) sind durch diesen Forscher und viele andere, besonders Kast und Weiß sowie O. Neubauer (76) eingehende Studien zur Aufklärung der Frage nach dem Mechanismus dieser Anomalie angestellt worden, ohne daß die Frage zu völliger Klärung gekommen wäre [vergl. die ausführliche Darstellung bei F. N. Schulz (77).

5. Urethan.

Kleine Gaben sollen nach R. H. Chittenden's (67) Versuchen am Menschen den Eiweißumsatz einschränken, große ihn erhöhen.

6. Veronal

steigert nach einem Selbstversuch C. Trautmann's (68) den Eiweißumsatz nicht. Eine eiweißsparende Wirkung scheint mir im Gegensatz zum Verfasser durch den Versuch nicht bewiesen, um so weniger als Kotanalysen fehlen.

7. Morphingruppe.

A. Loewy (22) fand in 2 Versuchen am Menschen, daß Morphin in therapeutischer Gabe den Gaswechsel (gemessen nach Geppert-Zuntz) nicht ändert. Tierversuche mit Morphin von H. Böck und J. Bauer (4), mit Kodeinphosphat von H. Dreser (24) und mit Peronin und Dionin von Impens (25) ergaben wechselnde Resultate je nach dem motorischen Zustand, in den die Tiere durch das Morphin versetzt wurden. Für eine davon unabhängige, primäre Stoffwechselwirkung ergeben sich aus den Versuchen keine Anhaltspunkte.

Der Eiweißumsatz bei einem im N-Gleichgewicht befindlichen Hund nach Vergiftung mit einer schwachen Dose ergab Böck (81) eine Abnahme um ca. 6%, wogegen R. Luzzatto (82) mit einer Dose von ca. 0,1 g pro Kilogramm beim Hund im N-Gleichgewicht und im Hunger (bei letzterem um ca. 100%) eine beträchtliche Steigerung des Umsatzes fand. Auch die Phosphorsäureausscheidung stieg an.

Rascher Glykogenschwund wurde beobachtet von Rosenbaum (l. c.).

Sehr häufig ist Glykosurie (vergl. S. 710—11). Da sie insbesondere bei schwerer Vergiftung auftritt, wobei die Sauerstoffzufuhr leidet, hat sie Hoppe-Seyler den asphyktischen Glykosurien zugerechnet. Möglicherweise ist der Zusammenhang auch ein anderer. Das leichte Zustandekommen von alimentärer Glykosurie bei Morphinisten hat u. a. E. Bendix (80) festgestellt.

Die Blutgase wurden untersucht von Filehne und Kionka.

Im Lauf der chronischen Vergiftung treten bekanntlich schwere Ernährungsstörungen auf. Zum großen Teil sind sie wahrscheinlich nicht Folge einer direkten Beeinflussung des Stoffwechsels durch das Gift, sondern einer sekundären, hervorgerufen durch die zu völliger Anorexie führenden Störungen des Magendarmkanals [vergl. E. Lewinstein (83)].

8. Alkohol.

Da in diesem Abschnitt des Handbuches die Veränderungen der eingebrachten Gifte nicht besprochen werden (cf. S. 663), so erübrigt sich hier die Diskussion über den Einfluß des Alkohols auf den Gaswechsel und Eiweißumsatz und hat in der Physiologie des Stoffwechsels ihre Stelle gefunden.

Von der Wirkung des Alkohols als Brennmaterial ist unabhängig die mitunter im Anschluß an seinen Genuß auftretende Glykosurie, die mindestens nach Schnapsgenuß auf den Alkohol selbst, nicht etwa auf den gleichzeitigen Genuß reichlicher Kohlenhydrate (alimentäre Glykosurie) zu beziehen ist [vergl. Kratschmer (84), L. Krehl (85), G. Hoppe-Seyler (86), J. Strauß (87)]. Sie wird auch bei nicht Trunkenen beobachtet. Von dieser Glykosurie ist zu trennen die namentlich von J. Strauß (Literatur) genau untersuchte alimentäre Glykosurie im Anschluß an Rauschzustände, die nicht nur durch Aufnahme von Traubenzucker, sondern bemerkenswerterweise auch von Amylum sich erzielen läßt.

Die Blutgase wurden von H. Meyer (88) und Thomas untersucht. Meyer fand bei Katzen keine Aenderung der Blutkohlensäure [höchstens eine geringfügige Steigerung (Stauung?)], das gleiche Resultat erhielt Thomas bei Kaninchen, die 2—2 $^1/_2$ Stunden im Rausch gelegen waren. Dauerte dieser aber länger, so sank die CO_2 deutlich ab. Ursache ist Blutsäuerung, denn Thomas konnte titrimetrisch eine starke Alkaleszenzabnahme feststellen und als Grund hierfür Zunahme der flüchtigen Fettsäuren.

Der chronische Alkoholismus stellt zweifellos eine schwere Stoffwechselstörung dar, geht doch aus den schweren anatomischen Veränderungen, die sich dabei finden, die Existenz einer direkten Zelleinwirkung hervor. Worin diese Stoffwechselstörungen bestehen, läßt sich heute nicht sagen. Selbstverständlich ist dabei scharf zu trennen zwischen dem chronischen Alkoholismus durch Biergenuß, wobei häufig eine Ueberernährung stattfindet, und dem dem reinen Alkoholismus näher stehenden, durch Schnaps- und Weingenuß. Für die bekannten Verfettungen der

Organe hat neuerdings Rosenfeld (89) zahlenmäßige Belege beigebracht; darnach ist wenige Tage nach Darreichung von Alkohol der Prozentgehalt von Leber und Herz an Fett bei hungernden Hunden gegenüber nicht vergifteten erhöht; bei der Leber zweifellos über den Wert, den Hungerlebern erreichen. Wird neben Alkohol Zucker gereicht, so kommt die Fettleber nicht zustande (Rosenfeld). Nach zweitägiger Alkoholdarreichung war eine Fettanreicherung nicht festzustellen, was mit Rücksicht auf die gegenteilige Beobachtung nach einmaliger Chloroformierung hervorzuheben ist.

Sehr genaue Untersuchungen hat Thomas bei experimentellem, chronischem Alkoholismus von Kaninchen über das Verhalten der Blutalkaleszenz angestellt. Die Menge der Blutkohlensäure kann, außerhalb des Rauschzustandes, selbst nach wochenlanger Darreichung von Alkohol unverändert bleiben; dasselbe stellte H. Meyer bei Katzen, fest. Der Gehalt des Blutes an Sauerstoff hatte abgenommen (Thomas Erklärung s. u.). Nach monatelanger Alkoholfütterung dagegen wird jedesmal auch außerhalb des Rauschzustandes Erniedrigung der Blutkohlensäure konstatiert [eine analoge Beobachtung beim Menschen stammt von Kraus (90)]. Andererseits ergab sich sowohl in den Versuchen von Thomas wie von B. Vas (27) keine titrimetrisch nachweisbare Alkaleszenzabnahme. Darnach kann die CO_2-Abnahme nur entweder auf Herabsetzung der Bildung oder auf abnorm starker Blutlüftung beruhen. Gegen das Zutreffen der letzteren Eventualität spricht bis zu einem gewissen Grad die Tatsache, daß der O_2-Gehalt des Blutes nicht nur nicht erhöht, sondern abnorm tief war (Thomas). Wir gehen kaum fehl, wenn wir hierin einen Ausdruck für die von Vas als Regel festgestellte Verminderung der roten Blutkörperchen im Lauf des chronischen Alkoholismus erblicken, wodurch bei chronischem Bestehen das Oxydationsvermögen der Zellen beeinträchtigt werden kann. Sicher ist aber die Frage nach der Ursache der Kohlensäureverminderung noch nicht zu beantworten.

Untersuchungen über alimentäre Glykosurie bei Schnapssäufern haben zu dem Ergebnis geführt, daß diese sich nur innerhalb der ersten 3 Tage (einmal nur innerhalb 7 Tagen) nach Ablauf des Rausches erzielen läßt, in der übrigen rauschfreien Zeit dagegen nicht leichter als bei gesunden Menschen (Strauß); darnach ist ein spezifischer Einfluß des chronischen Alkoholgenusses, wie etwa anderer Krankheiten, wenigstens auf diese Seite des Kohlenhydratstoffwechsels nicht zu erkennen. Auch lange fortgesetzte reichliche Fütterung mit Kohlenhydraten änderte nichts. Auch für das Zustandekommen des Diabetes oder die Beeinflussung eines bestehenden scheint Alkoholgenuß in der Regel nicht in spezifischer Weise zu prädisponieren.

Literatur.

1. Th. Rumpf, Untersuchungen über die Wärmeregulation in der Narkose und im Schlaf. Pflüger's Arch. **33**. 538. 1881.
2. Ch. Richet, De l'influence du chloral sur les actions chimiques respiratoires chez le chien. Trav. d. lab. d. Richet. **1**. 431. 1893.

3. Ch. E. Quinquaud, Sur l'action de la Paraldehyde. C. rend. soc. biol. **1884.** 142. 215.
4. H. v. Böck und J. Bauer, Ueber den Einfluß einiger Arzneimittel auf den Gasaustausch bei Tieren. Zt. Biol. **10.** 363. 1874.
5. C. Binz, Ueber die antipyretische Wirkung von Chinin und Alkohol. Virch. Arch. **51.** 152. 1870.
6. F. Henrijean, Influence des agents antithermiques sur les oxydations organiques. Trav. du lab. de Frédéricq. **1.** 113. 1887.
7. R. H. Chittenden, Ueber den Einfluß von Urethan, Antipyrin und Antifebrin auf den Eiweißumsatz. Zt. Biol. **25.** 496. 1888.
8. E. Müller, Ueber den Einfluß von Chloralhydrat und Morphium, Antipyrin, Chinolin und Chinin auf die Kohlensäureausscheidung des tierischen Organismus. Inaug.-Diss. Erlangen 1891.
9. P. Bert, La pression barométrique. Paris 1878.
10. R. Gottlieb, Theorie der Narkose. Ergebn. Phys. I. **2.** 666. 1902.
11. O. Loewi, Pharmakologie des Wärmehaushalts. Ergebn. Phys. **3.** 1. 332. **1904.**
12. C. Friedländer und E. Herter, Ueber die Wirkung der Kohlensäure auf den tierischen Organismus. Zt. phys. Ch. **2.** 99. 1878.
13. A. Kunkel, Handbuch der Toxikologie. Jena 1899.
14. M. v. Nencki und N. Sieber, Ueber eine neue Methode, die physiologische Oxydation zu messen und über den Einfluß der Gifte und Krankheiten auf dieselbe. Pflüger's Arch. **31.** 319. 1883.
15. N. Simanowsky und C. Schoumoff, Ueber den Einfluß des Alkohols und des Morphiums auf die tierische Oxydation. Pflüger's Arch. **33.** 251. 1884.
16. O. Loewi, Pharmakologie des Wärmehaushalts. Ergebn. Phys. III. **1. 332. 1904.**
17. E. Nebelthau, Zur Glykogenbildung in der Leber. Zt. Biol. **28.** 138. 1891.
18. R. Lépine und Porteret, De l'influence qu'exercent les substances antipyrétiques et en particulier sur la teneur du foie en glycogène. Rev. méd. **310.** 52. 1887.
19. Rosenbaum, Ueber den Kohlehydratbestand des tierischen Organismus nach Vergiftung mit Arsen, Phosphor, Strychnin, Morphium, Chloroform. Inaug.-Diss. Dorpat. 1879.
20. Fr. Eckhardt, Ueber den Einfluß des Chloralhydrats auf gewisse experimentell zu erzeugende Diabetesformen. Experim. Arch. **12.** 275. 1880.
21. M. Kaufmann, Ueber die Einwirkung von Medikamenten auf die Glykosurie der Diabetiker. Zt. klin. M. **48.** 260. 436. 1903.
22. A. Loewy, Ueber den Einfluß einiger Schlafmittel auf die Erregbarkeit des Atemzentrums nebst einigen Beobachtungen über die Intensität des Gaswechsels im Schlaf des Menschen. B. klin. W. **1891.** 434.
23. P. F. Richter, Zur Kenntnis der Wirkungsweise gewisser die Zuckerausscheidung herabsetzender Mittel. Zt. klin. M. **36.** 152. 1898.
24. H. Dreser, Ueber die Wirkung einiger Derivate des Morphins auf die Atmung. Pflüger's Arch. **72.** 485. 1898.
25. E. Impens, Ueber die Wirkung des Morphins und seiner Derivate auf die Atmung. Pflüger's Arch. **78.** 527. 1899.
26. Scheinesson, Untersuchungen über den Einfluß des Chloroforms auf die Wärmeverhältnisse des tierischen Organismus und den Blutkreislauf. I.-D. Dorpat 1865.
27. B. Vas, Zur Kenntnis der chronischen Nikotin- und Alkoholvergiftung. Experim. Arch. **33.** 140. 1894.
28. R. Gottlieb, Die Theorie der Narkose. Ergebn. Phys. **1. 2. 666. 1902.**
29. A. Jaquet, Der respiratorische Gaswechsel. Ergebn. Phys. **2. 2. 457. 1903.**
30. F. Straßmann, Die tödliche Nachwirkung des Chloroforms. Virch. Arch. **115.** 1. 1889.

31. Ken Taniguti, Ueber den Einfluß einiger Narcotica auf den Eiweißzerfall. Virch. Arch. **120**. 21. 1890.
32. E. Salkowski, Zur Kenntnis der Wirkungen des Chloroforms. Virch. Arch. **115**. 339. 1889.
33. O. Rostoski, Ueber die Steigerung des Eiweißzerfalls durch Protoplasmagifte, speziell Chloroform, bei Pflanzenfressern. Zt. phys. Ch. **31**. 432. 1901.
34. N. Sawelicff, Ueber den Einfluß des Eiweißzerfalls auf die Ausscheidung des neutralen Schwefels. Virch. Arch. **136**. 195. 1894.
35. H. Benedikt, Ueber die Ausscheidung des Schwefels in pathologischen Zuständen. Zt. klin. M. **36**. 251. 1898.
36. J. Peiser, Ueber den Einfluß des Amylenhydrats und Chloralhydrats auf die N-Ausscheidung beim Menschen. Fortschr. Med. **11**. 1. 1893.
37. E. Harnack u. Remertz, Ueber die Beeinflussung der Schwefel- und Stickstoffausscheidung durch das Chloralhydrat und Amylenhydrat. Fortschr. Med. **11**. 7. 1893.
38. E. Harnack u. Kleine, Ueber den Wert genauer Schwefelbestimmungen im Harn für die Beurteilung von Veränderungen des Stoffwechsels. Zt. Biol. **37**. 417. 1899.
39. J. Gordon, A contribution of the study of Chloralamide. British med. journ. **1891**. 1060.
40. E. Harnack, Bericht über Untersuchungen über Chloral- und Amylenhydrat. M. med. W. **1893**. 610.
41. J. Kast, Ueber Beziehungen der Chlorausscheidung zum Gesamtstoffwechsel. Zt. phys. Ch. **12**. 267. 1888.
42. Ostertag, Die tödliche Nachwirkung des Chloroforms. Virch. Arch. **118**. 250. 1889.
43. G. Rosenfeld, Studien über Organverfettungen. Experim. Arch. **55**. 179. 1906.
44. J. Kast und Mester, Ueber Stoffwechselstörungen nach länger dauernden Chloroformnarkosen. Zt. klin. M. **18**. 468. 1891.
45. S. Schmidt, Ueber Veränderungen der Herzganglien durch Chloroformnarkosen. Zt. Biol. **37**. 43. 1899.
46. Ungar, Ueber tödliche Nachwirkung der Chloroforminhalationen. Vierteljahrsschr. f. ger. M. **47**. 98. 1886.
47. Gading, Ueber die Ursachen und Leichenerscheinungen des Chloroformtodes. Inaug.-Diss. Berlin 1879.
48. Lengemann, Sind die schädlichen Nachwirkungen des Chloroforms von der Technik der Narkose abhängig. Beitr. klin. Chir. **27**. 805. 1900.
49. H. Nothnagel, Die fettige Degeneration der Organe bei Aether- und Chloroformvergiftung. B. klin. W. **1866**. 32.
50. E. Salkowski, Ueber die Entstehung der Schwefelsäure und das Verhalten des Taurins im Tierkörper. Virch. Arch. **58**. 460. 1873,
51. R. Lépine, Guérin, Flavard, Ein neues Symptom der Gallenausscheidung. Rev. méd. **1**. 27 und 911. 1881.
52. M. Stadthagen, Zur Kenntnis der Zystinurie. Virch. Arch. **100**. 416. 1885.
53. G. Jawein, Zur Frage über den Einfluß des Natriumkarbonats resp. -Zitrats in großen Dosen gegeben auf den N-Umsatz, sowie auf die Menge neutralen Schwefels und die Aetherschwefelsäuren des Harns beim gesunden Menschen. Zt. klin. M. **22**. 43. 1893.
54. A. Heffter, Die Ausscheidung des Schwefels im Harn. Pflüger's Arch. **38**. 476. 1886.
55. E. Harnack, Ueber den sog. peptonartigen Körper im Hundeharn. B. klin. W. **1893**. 1138.
56. Levinstein, Zur Pathologie der akuten Morphium- und Chloralvergiftungen. B. klin. W. **1876**. 27.

57. C. Manchot, Ueber Melliturie nach Chloralamid. Virch. Arch. **136**. 368. 1894.
58. Heinsberg, Ueber die Einwirkung der $CHCl_3$-Narkose auf den Kohlehydratbestand des tierischen Organismus. Inaug.-Diss. Würzburg 1895.
59. J. v. Mering u. Musculus, Ein neuer Körper im Chloralharn. Ber. B. **8**. 663. 1875.
60. E. Peiper, Alkalimetrische Untersuchungen des Blutes unter normalen und pathologischen Zuständen. Virch. Arch. **116**. 337. 1889.
61. E. Behring, Die Blutserumtherapie und die Immunisierungsmethoden. Leipzig 1892. — Beiträge zur Aetiologie des Milzbrandes. Zt. Hyg. **6**. 117 u. 467. 1889.
62. Fr. Kraus, Ueber die Alkaleszenz des Blutes und ihre Aenderung durch Zerfall der roten Blutkörperchen. Experim. Arch. **26**. 186. 1890.
63. E. Harnack und Meyer, Das Amylenhydrat. Zt. klin. M. **24**. 374. 1894.
64. C. Schaumann, Ueber den Einfluß des Sulfonals und Trionals auf den Stoffwechsel beim Menschen. Ther. Mon. **8**. 383. 1894.
65. M. Hahn, Ueber den Einfluß des Sulfonals auf den Eiweißzerfall. Virch. Arch. **125**. 182. 1891.
66. Smith, Ueber das physiologische Verhalten des Sulfonals. Ther. Mon. **2**. 507. 1888.
67. R. H. Chittenden, Ueber den Einfluß von Urethan, Antipyrin und Antifebrin auf den Eiweißumsatz. Zt. Biol. **25**. 513. 1888.
68. C. Trautmann, Der Einfluß des Veronals auf die Stickstoffausscheidung beim Menschen. Ther. Gegenw. **1908**.
69. Rudenko, Ueber das Verhalten des neutralen Schwefels bei Stoffwechselveränderungen und über die Oxydation desselben im tierischen Organismus. Virch. Arch. **125**. 102. 1891.
70. Thomas, Ueber die Wirkung einiger narkotischer Mittel auf die Blutgase, die Blutalkaleszenz und die roten Blutkörperchen. Experim. Arch. **41**. 1. 1898.
71. V. Rubow, Ueber den Lezithingehalt des Herzens und der Nieren unter normalen Verhältnissen, im Hungerzustand und bei der fettigen Degeneration. Experim. Arch. **52**. 173. 1904.
72. B. Naunyn. Der Diabetes mellitus. Wien 1898.
73. A. Kast und P. L. Weiß, Zur Kenntnis der Hämatoporphyrinurie. B. klin. W. **1896**. 621.
74. H. Quincke, Eigentumlicher Farbstoff im Harn — Sulfonalvergiftung. B. klin. W. **1892**. 889.
75. B. J. Stokvis, Zur Pathogenese der Hämatoporphyrinurie. Zt. klin. M. **28**. 1. 1895.
76. O. Neubauer, Hämatoporphyrin und Sulfonalvergiftung. Exper. Arch. **43**. 456. 1990.
77. Fr. N. Schulz, Ueber einige Farbstoffe des Harns, ihre Entstehung und Bedeutung. Ergebn. Phys. II. **1**. 159. 1903.
78. A. Garrod und G. Hopkins, Notes on the occurence of large quantities of hämatoporphyrine in the urine of patients taking sulphonal. Journ. of Path. and Bact. **1896**. 434.
79. O. Nasse, Ueber primäre und sekundäre Oxydation. Pflüger's Arch. **41**. 378. 1887.
80. E. Bendix, Ueber alimentäre Glykosurie nach Narkosen. Ctb. Stoffw. **3**. 149. 1902.
81. H. v. Böck, Untersuchungen über die Zersetzungen des Eiweißes unter dem Einfluß von Morphin, Chinin und arseniger Säure. Zt. Biol. **7**. 418. 1871.
82. R. Luzzatto, Ueber die Natur und die Ursachen der Morphinglykosurie. Experim. Arch. **52**. 95. 1905.
83. E. Levinstein, Die Morphiumsucht. Berlin 1877.
84. Kratschmer, Zur Frage der Glykosurie. Ctb. med. Wiss. **1886**. 257.
85. L. Krehl, Alimentäre Glykosurie nach Biergenuß. Ctb. i. Med. **1897**. 1033.
86. G. Hoppe-Seyler, Zur Pathologie der vorübergehenden Glykosurien. Congr. i. Med. **1902**. 384.

87. J. Strauß, Untersuchungen über alimentäre, „spontane“ und diabetische Glykosurien etc. Zt. klin. M. **39.** 1900.
88. H. Meyer, Studien über die Alkaleszenz des Blutes. Experim. Arch. **17.** 304. 1883.
89. G. Rosenfeld, Studien über Organverfettungen. Experim. Arch. **56.** 179. 1906.
90. F. Kraus, Ueber die Alkaleszenz des Blutes bei Krankheiten. Zt. Heilk. **10.** 106. 1889.
91. E. Becker, Die Gefahren der Narkose für den Diabetiker. D. med. W. **1894.** 359. 380. 404.
92. H. Greven, Ueber Azetonurie nach der Narkose. Inaug.-Diss. Bonn 1895.
93. T. H. Abram, Azetonurie und allgemeine Anästhesie. Journ. path. bacter. **3.** 430. 1896.

VII. Antipyrin.

Der respiratorische Gaswechsel des Menschen wurde untersucht von P. E. Livierato (1) und W. Liepelt (3), der des Kaninchens von F. Henrijean (4) sowie R. H. Chittenden und Cummins (5). Trat überhaupt eine Aenderung ein, so sank die Größe des Gaswechsels. Im einzelnen ergaben die wohl genauesten Untersuchungen Liepelt's und O. Riethus' (6) folgende Resultate (Methode Geppert-Zuntz). 2—3 g Antipyrin:

Person	Ohne Antipyrin				Mit Antipyrin		
	O_2[1])	CO_2[1])	R.Q.		O_2[1])	CO_2[1])	R.Q.
K.	4,1	3,4	0,83		3,7	2,6	0,70
	4,4	3,2	0,73		4,2	2,8	0,67
	4,4	3,2	0,73		4,2	2,9	0,69
Mittel	4,3	3,3	0,76		4,0	2,8	0,69
				Abnahme:	(— 7 %)	(— 15 %)	(— 9 %)
G.	3,7	2,9	0,78		3,8	2,9	0,76
	3,7	2,9	0,78		3,4	2,7	0,78
Mittel	3,7	2,9	0,78		3,6	2,8	0,77
				Abnahme:	(— 3 %)	(— 4 %)	(— 2 %)
R.	3,6	2,9	0,81				
	3,7	3,0	0,81		3,6	2,7	0,75
	3,8	3,0	0,79		3,6	2,5	0,70
Mittel	3,7	3,0	0,80		3,6	2,6	0,73
				Abnahme:	(— 3 %)	(— 13 %)	(— 10 %)

Ein Fall von Riethus (abgefiebertes Erysipel) verlief ähnlich:

	5,0	3,9	0,79		4,4	3,2	0,73
				Abnahme:	(—15 %)	(— 18 %)	(8— %)

Die Temperatur blieb in diesen Versuchen fast unbeeinflußt; die O_2-Aufnahme ist in 2 Versuchen geringfügig, in 2 deutlich herabgesetzt; ebenso ist die CO_2-Abgabe, und zwar meist stärker, abgefallen, so daß auch der R.Q. sinkt.

1) Kubikzentimeter pro Kilogramm und Minute.

Während diese Versuche gewiß nicht auf gesteigerte Wärmebildung hinweisen, tritt diese in kalorimetrischen Versuchen von R. Gottlieb (7) und Stühlinger (8) [solche von Evans (9) und P. F. Richter (10) gaben wechselnde Resultate] bei mittlerer Außentemperatur am Kaninchen sehr deutlich zutage (berechnet aus dem Vergleich der direkt bestimmten Größe der Wärmeabgabe und der Körpertemperatur), gleichgiltig, ob die Eigentemperatur unverändert bleibt oder unbedeutend sinkt; bei Meerschweinchen bleibt die Wärmebildung meist unverändert, eher mit Tendenz zu leichter Abnahme.

Die genauesten Gaswechseluntersuchungen am Menschen stammen von Riethus (nach Geppert-Zuntz bestimmt).

Fall	Ohne Antipyrin			Mit Antipyrin			
	O_2	CO_2	R.Q.	O_2	CO_2	R.Q.	
Erysipel	6,2	4,2	0,67	6,0—3	3,8—10	0,61	
Polyarthr.	6,0	4,1	0,70	5,6—7	3,6—10	0,64	
Tuberk. I	6,1	5,1	0,83	6,5—7	5,0—2	0,77	
„ II	4,7	3,8	0,81	4,1—9	3,4—10	0,83	Vergiftungs-
„ III	4,8	3,4	0,71	3,6—15	2,4—30	0,66	erscheinungen
„ IV	5,3	4,1	0,77	5,1—4	3,9—5	0,76	
„ V	7,3	4,5	0,71	5,8—8	4,0—10	0,69	

Nur einmal unter 7 Versuchen ist die O_2-Aufnahme etwas gestiegen. Sonst ist sie immer niedriger als in der Norm. Ebenso ist die CO_2-Ausscheidung immer und zwar meist mehr als die O_2-Aufnahme gefallen, so daß der R.Q. regelmäßig, wenn auch nur unbedeutend, niedriger wurde als er vorher war.

Das gleiche Ergebnis hatten Respirationsversuche an fiebernden Kaninchen (Henrijean).

In kalorimetrischen Versuchen fanden Richter und H. Hildebrandt (11) bei Hunden, Gottlieb bei Kaninchen, die infolge Wärmestichs gesteigerte Temperatur hatten, die Wärmebildung regelmäßig etwas gesteigert. Versuche von Stühlinger an infizierten Kaninchen und Meerschweinchen ergaben nicht so klare Verhältnisse, indem, wohl in Abhängigkeit vom jeweiligen Fieberzustand, die Wärmebildung mitunter stieg, gleichblieb oder sank. Letzteres ist beim Meerschweinchen die Regel.

Die Untersuchung des respiratorischen Gaswechsels ergibt beim normalen und fiebernden Menschen unter dem Einfluß von Antipyrin eine mitunter geringfügige Abnahme des O_2-Verbrauchs (um 3—15 %) und eine meist stärkere der CO_2-Ausscheidung (um 2—30 %).

Die kalorimetrische Untersuchung ergibt beim gesunden und Wärmestich-Kaninchen regelmäßig, beim infizierten meist eine Steigerung der Wärmebildung.

Es frägt sich nun zunächst, weshalb in den Respirationsversuchen am Menschen eine Inkongruenz besteht zwischen der Verminderung der O_2-Aufnahme und CO_2-Abgabe, welch letztere meist bedeutender ist.

Sicher läßt sich diese Frage nicht entscheiden. Wahrscheinlich aber ist daran die Aenderung der Atemmechanik unter dem Einfluß von Antipyrin schuld. Abnahme der Respirationsgröße bedingt eine Minderausscheidung von CO_2 infolge geringerer Blutlüftung. Ueber die Aenderung der Respiration unter dem Einfluß von Antipyrin gibt nun die folgende aus Liepelts Versuchen zusammengestellte Tabelle Aufschluß.

	Ohne Antipyrin		Mit Antipyrin		
	Atemfrequenz	Atemgröße cc. pro Min.	Atemfrequenz	Atemgröße cc. pro Min.	Abnahme in %
K.	18	6023	16,5	5302—7218	— 17
G.	13	5881	14,0	5632—1497	— 4
R.	19	5331	18,0	4692—6398	— 12

Bei K. und G. hat unter dem Einfluß von Antipyrin die Respiration um 12 % abgenommen. Bei beiden ist auch die Verminderung der CO_2-Ausscheidung wesentlich (um 8 bzw. 10 %) größer als die der O_2-Aufnahme. Bei G. ist nur eine geringe Aenderung der Respiration eingetreten und O_2-Aufnahme und CO_2-Ausscheidung sind um den gleichen Betrag verringert. Wir dürften demnach mit der Annahme nicht fehlgehen, daß da, wo eine Inkongruenz in der Größe der CO_2-Ausscheidung und der O_2-Aufnahme existiert, sie durch die Aenderung der Atemmechanik bedingt ist.

Eine weitere Frage betrifft die Ursache der Inkongruenz, die zwischen dem Ergebnis der Respirationsversuche am Menschen und den kalorimetrischen Versuchen am Kaninchen besteht. Während nach ersteren die Wärmebildung unverändert, meist aber verringert ist, ist sie mindestens in der Mehrzahl der Versuche bei letzteren erhöht gefunden worden. Die Entscheidung der Frage fällt zusammen mit der nach den möglichen Ursachen des Sinkens des Gaswechsels im einen, der Steigerung der Wärmebildung im anderen Fall.

Das Sinken des Gaswechsels beim Menschen könnte bedingt sein

1. durch eine primäre, stoffwechselhemmende Wirkung des Antipyrins etwa analog der des Chinins,
2. als wärmeregulatorischer Akt, Folge einer etwaigen die Wärmeabgabe einschränkenden Wirkung des Antipyrins,
3. durch eine narkotisierende Wirkung des Antipyrins mit konsekutiv herabgesetzten Organfunktionen.

ad 1. Nach dem Ergebnis von Tierversuchen ist diese Wirkung auszuschließen. Sawadowski (12) und A. Ch. Girard (13) fanden bei Hunden, Krehl und Matthes (14) bei Kaninchen, daß die nach hoher Rückenmarksdurchschneidung bei Behinderung der Wärmeabgabe — oder auch ohne diese [L. Krehl und M. Matthes (14)] — auftretende Temperatursteigerung durch Antipyrin im Gegensatz zu Chinin nicht herabgedrückt wird. Damit ist bis zu einem gewissen Grade eine direkt Stoffwechsel herabsetzende Wirkung des Antipyrins ausgeschlossen.

ad 2. In sämtlichen kalorimetrischen Versuchen war, gleichgültig

wie die Temperatur oder Wärmebildung sich verhielt, regelmäßig die Wärmeabgabe nicht nur nicht herabgesetzt, sondern gesteigert. Eine der Ursachen mindestens ist die auch beim Menschen von R. Geigel (15), W. Rosenthal (16), F. Kraus (17) und E. Maragliano (18) mittelst verschiedenster Methodik festgestellte Erweiterung der Hautgefäße als Wirkung des Antipyrin. Darnach wäre also nicht nur keine Verminderung, sondern sogar eine Steigerung der Wärmebildung als Folge Eingreifens der Wärmeregulation zu erwarten.

ad 3. Liepelt gibt ausdrücklich an, daß seine Versuchspersonen nach 2—3 g Antipyrin Mattigkeit und Müdigkeit, Schlaf und Ruhebedürfnis zeigten, also Symptome, die auf eine narkoseartige Wirkung schließen lassen. Damit steht die oben mitgeteilte Beeinflussung der Respiration im besten Einklang. Wir haben also den infolge Abnahme der Ventilation zu erwartenden Oxydationsausfall mit dem hier gefundenen zu vergleichen.

Ueber den Einfluß der Respirationssteigerung bezw. Abnahme auf O_2-Aufnahme und CO_2-Abgabe existieren verschiedene quantitative Angaben, die im folgenden tabellarisch zusammengestellt sind.

Einfluß einer Steigerung der Ventilation um 1000 ccm p. Min.

	O_2 Zunahme	CO_2 Zunahme	
C. Speck (19)	10 ccm	25 ccm	
A. Loewy (20)	3—7 „	— „	(Mehrzahl
„	10—15 „	— „	selten.)
N. Zuntz u. Schumburg (21)	7,16 „	— „	
„ „	7,22 „	— „	

Aus diesen Zahlen geht hervor, daß, wie bereits Loewy betont hat, die Beeinflussung des O_2-Verbrauchs infolge gesteigerter Atmung eine individuell sehr verschiedene ist. Die geringste Zunahme betrug einmal ca. 2 ccm. Vergleichen wir hiermit die Werte Liepelts; dieser fand bei Abnahme der Lungenventilation um 721 ccm bezw. 149 ccm bezw. 639 ccm einen Abfall des O_2 von 4,3 auf 4,0, bezw. 3,7 auf 3,6 bezw. 3,7 auf 3.6 ccm.

Aus dieser Gegenüberstellung geht hervor, daß die Abnahme der Lungenventilation sogar einen wesentlich größeren Abfall des O_2-Verbrauches hätte herbeiführen müssen als es bei Liepelt der Fall ist.

Die Frage lautet demnach jetzt: weshalb ist der O_2-Verbrauch trotz der Größe der Ventilationsverminderung nicht ensprechend gefallen? Die Ursache ist offenbar die, daß infolge der oben bereits erwähnten primären Steigerung der Wärmeabgabe regulatorisch eine Steigerung der Wärmebildung (O_2-Verbrauch) eintritt, durch welche der durch den Respirationsausfall bedingte Abfall völlig oder fast völlig gedeckt wird. Demnach setzt sich die geringfügige Aenderung des O_2-Verbrauchs beim Menschen zusammen aus folgenden beiden Komponenten:

1. Herabsetzung infolge verminderter Ventilation,
2. Steigerung infolge regulatorischen Ausgleichs der gesteigerten Wärmeabgabe.

Bei dieser Annahme ist es verständlich, weshalb die Werte so sehr schwanken: sie sind eben erstens abhängig von der individuell verschiedenen Größe der Aenderung der Atmungsgröße und dem ebenfalls individuell verschiedenen Einfluß auf die Größe der O_2-Zehrung, andererseits von dem Zustand des Regulationszentrums.

Anm. Da letzteres beim Fieber durch Antipyrin besonders leicht gelähmt wird [vergl. O. Loewi a. a. O. (22)], ist auch klar, weshalb wir hier relativ größeren Abfall der O_2-Zehrung finden als beim Gesunden; dort wird die gesteigerte Wärmeabgabe weniger leicht durch gesteigerte Wärmebildung kompensiert.

Nunmehr ist auch die Möglichkeit einer Erklärung gegeben für den scheinbaren Kontrast, der zwischen den Wärmebildungswerten beim Menschen und Kaninchen existiert: die Kaninchen reagieren auf Antipyrin nicht mit einem Abfall, sondern wie sich aus der häufigen Steigerung der Wasserverdampfungswerte ergibt, wenn überhaupt, dann mit einer Steigerung der Lungenventilation. Bei ihnen kommt daher lediglich die wärmeregulatorische Steigerung der Wärmebildung als Folge der primären Steigerung der Wärmeabgabe zum Ausdruck, event. vermehrt um die Steigerung der Bildung infolge gesteigerter Atemmechanik.

A. Eiweißumsatz.

1. Beim Gesunden.

Untersuchungen am Menschen liegen vor von P. E. Livierato (23), Fr. Müller (24), C. Engel (25), C. Umbach (26), R. H. Chittenden (27), Fr. Tausz und B. Vas (28), W. Jacubowitsch (29). In den Versuchen von Livierato, Umbach und Jacubowitsch waren bereits in der Norm beträchtliche Schwankungen vorhanden. In den genauen Untersuchungen von Müller, Engel sowie Tausz und Vas blieb der Eiweißumsatz unverändert, in dem Versuch Chittenden's (Bestimmung des $\overset{+}{U}$ nach Pflüger-Bohland) wurde unter der Einwirkung von 2—4 g Antipyrin ca. 9% N weniger ausgeschieden. Die Ursache liegt möglicherweise in mangelhafter Nahrungsresorption; der N-Gehalt der Fäzes wurde nicht bestimmt.

Auch beim Hund im N-Gleichgewicht tritt bei Anwendung von Antipyrin selbst in beträchtlichen Dosen (bei Kumagawa 58 g in 15 Tagen) eine Aenderung nicht ein [T. Coppola (30), Umbach, M. Kumagawa (31)].

2. Beim Kranken.

Anders liegen die Verhältnisse beim Fiebernden. Hier tritt regelregelmäßig unter Antipyrinbehandlung eine oft sehr mächtige Retention von N ein [Müller, Engel, L. Rieß (32), Tausz und Vas, Jacubowitsch].

Ein Versuch Müller's fiel folgendermaßen aus:

Typhus 4. Woche.

Mittlere Temperatur	39,35	37,80	39,27	39,59	38,22	38,51	39,15	39,52
N im Harn	19,64	11,86	19,66	23,42	17,29	17,09	22,17	22,00
Antipyrindose . . .		7 g			6 g	5 g		
Tag	2	3	4	5	6	7	8	9

Auch in den Versuchen von Rieß betrug die N-Sparung wie bei Engel (16—25%) ca. 15—30% (Kotanalysen ergaben keine Verschlechterung der Resorption an den Antipyrintagen). Darnach besteht ein beträchtlicher Unterschied in der Beeinflussung des Eiweißumsatzes beim Fiebernden und beim Gesunden. Da beim Gesunden in der Regel keine Aenderung eintritt, dürfen wir dem Antipyrin eine spezifische Beeinflussung des Eiweißumsatzes absprechen. Wie kommt aber die eiweißsparende Wirkung beim Fiebernden zustande? Hier ist die Eiweißzersetzung von vornherein eine abnorm große, Steigerungen um 50 bis 100% bilden die Regel. Ein Teil davon, sicher der geringere, ist verursacht durch die Temperatursteigerung; denn er tritt z. B. auch bei Gehirnstich [O. Schultze (33), Fr. Rolly (34)] und bei rein physikalischer Erwärmung auf [vergl. z. B. Richter (35), P. Linser und J. Schmid (36) dort Literatur]. Der größere Teil der Eiweißmehrzersetzung ist toxogen bedingt. Dieser Anteil dürfte nach dem, was wir über den Wirkungsmechanismus des Antipyrins wissen (vergl. O. Loewi), unbeeinflußt bleiben; wir halten demnach dafür, daß die Wirkung des Antipyrins auf den Eiweißumsatz des Fiebernden Folge ist seiner die Temperatur herabsetzenden Wirkung[1]).

B. Kohlenhydratstoffwechsel.

Wie nach der Anwendung von Narcoticis (s. d.), so findet sich auch unter dem offenbar den Glykogenverbrauch herabsetzenden Einfluß von Antipyrin in der Leber besonders reichlich Glykogen [R. Lépine und Porteret (37), E. Nebelthau (38), P. F. Richter (39)]. Eine hemmende Einwirkung auf das Zustandekommen verschiedener Glykosurien (Koffein, Richter) ist nicht zweifellos festgestellt.

C. Harnzusammensetzung.

In dem Versuch Chittenden's am gesunden Menschen, wo Antipyrin in Dosen von 2—4 g den Eiweißumsatz um 9% hemmte, fiel auch die Harnsäureausscheidung jedesmal deutlich ab: in der ersten Periode um 6, in der zweiten um 18%. Im Versuch am Hund stieg sie deutlich an (Kumagawa), die Phosphorsäure- und Chlorausscheidung (Chittenden, Tausz und Vas) und die Schwefelsäureausscheidung (Tausz und Vas beim Menschen, Kumagawa beim Hund) blieb annähernd unverändert.

1) Diese Annahme ließe sich leicht erhärten durch den Vergleich der Antipyrinwirkung auf den Eiweißumsatz bei Wärmestich- und infektiös fiebernden Tieren.

VIII. Antifebrin, Thallin, Kairin.

A. Antifebrin.

Beim gesunden Menschen sind therapeutische Gaben ohne Einfluß auf den N-Umsatz (Chittenden, Tausz und Vas). Auch Hunde vertragen 2—3 g ohne eine Aenderung zu zeigen; erst nach den sehr toxisch wirkenden Dosen von 4—5 g setzt eine sehr starke Steigerung des Eiweißumsatzes ein [um 30,8—35,7 % (Kumagawa)]. Auch beim fiebernden Menschen fanden Tausz und Vas nur eine unbeträchtliche Aenderung im Sinn einer Hemmung.

Auffälligerweise nahm in dem Versuch Chittenden's am Menschen die Ū-Ausscheidung stark ab, einmal um 10, das andere Mal um 20 %. Schwefel- und Phosphorsäure-, sowie Chlorausscheidung änderten sich nicht merklich (Chittenden).

B. Thallin.

Thallin schränkte in therapeutischen Dosen die CO_2-Ausscheidung ein [P. E. Livierato (39), E. Maragliano 40)]. Ebenso soll es in kleinen Dosen den Eiweißumsatz des Menschen hemmen (Livierato, Maragliano); toxische Dosen steigern ihn beim Hund beträchtlich [um 6,6—25,8 % (Kumagawa)].

C. Kairin.

In einem Versuch Stühlinger's stieg beim fiebernden Kaninchen die Wärmebildung nach 0,2 g Kairin um ca. 7 % an. Ebenso stieg in kalorimetrischen Versuchen Richter's (nach Richet) die Wärmebildung beim Hund etwas an.

Beim Menschen fanden Maragliano (2) und Livierato die CO_2-Ausfuhr (Pettenkofer's Apparat), beim Kaninchen fand Henrijean den O_2-Verbrauch herabgesetzt.

Literatur.

1. P. E. Livierato, Verhalten des Stoffwechsels unter dem Einfluß verschiedener antipyretischer Substanzen. Zit. nach Maly Tch. **1885**. 406.
2. E. Maragliano, Ueber das Kairin. Ctb. med. Wiss. **22**. 673. 696. 1884.
3. W. Liepelt, Ueber den Einfluß von Chinin und Antipyrin auf den Gaswechsel des gesunden Menschen. Experim. Arch. **43**. 151. 1899.
4. F. Henrijean, Influence des agents antithermiques sur les oxydations organiques. Trav. du lab. de Frédéricq. **1**. 113. 1887.
5. R. H. Chittenden u. Cummins, Einfluß einiger organischer und anorganischer Stoffe auf den Gaswechsel. Zit. nach Maly Tch. **17**. 342. 1887.
6. O. Riethus, Beobachtungen über den Gaswechsel kranker Menschen und den Einfluß antipyretischer Medikamente auf denselben. Experim. Arch. **44**. 240. 1900.
7. R. Gottlieb, Kalorimetrische Untersuchungen über die Wirkungsweise des Chinins und Antipyrins. Experim. Arch. **28**. 167. 1891.
8. Stühlinger, Ueber die Einwirkung einiger antipyretischer Mittel auf den Wärmehaushalt gesunder und kranker Tiere. Experim. Arch. **43**. 167. 1899.

9. Evans, The therapeutic Gazette. **11.** 237. 1887. Zit. nach Stühlinger (8) S. 169.
10. P. F. Richter, Experimentaluntersuchungen über Antipyrese und Pyrese. Virch. Arch. **123.** 118. 1891.
11. H. Hildebrandt, Zur Kenntnis der physiologischen Wirkung der hydrolytischen Fermente. Virch. Arch. **121.** 1. 1890.
12. Sawadowski, Zur Frage über die Lokalisation der wärmeregulierenden Zentren und über die Wirkung des Antipyrins. Ctb. med. Wiss. **1888.** 8. 9. 10.
13. A. Ch. Girard, De l'action de l'antipyrine sur l'un des centres termiques encephales. Rev. méd. de Suisse rom. **1887.** 12.
14. L. Krehl u. M. Matthes, zit. bei Stühlinger (8) S. 187.
15. R. Geigel, Die Hauttemperatur im Fieber. Verh. d. Würzb. Ges. **22.** 1.
16. W. Rosenthal, Thermoelektrische Untersuchungen über die Temperaturverteilung im Fieber. Dubois Arch. Suppl. **1893.** 217.
17. Fr. Kraus, Vasomotoren und Fieber. Wien. kl. W. **1894.** 229.
18. E. Maragliano, Das Verhalten der Blutgefäße bei Antipyrese und im Fieber. Zt. klin. M. **14.** 309. 1888. **17.** 291. 1890.
19. C. Speck, Physiologie des menschlichen Atmens. **1892.** 13.
20. A. Loewy, Ueber einige Umstände, welche den Stoffwechsel bei Muskelarbeit beeinflussen. Dubois Arch. **1891.**
21. N. Zuntz u. Schumburg, Physiologie des Marsches. Berlin. **1901.** 230.
22. O. Loewi, Pharmakologie des Wärmehaushalts. Ergebn. Phys. **3.** **2.** 332. 1904.
23. Livierato, l. c. (No. 1).
24. Fr. Müller, Beobachtungen über Antipyrin. Ctb. klin. Med. **1884.** 36.
25. C. Engel, Ueber die antifebrile und antizymotische Wirkung des Antipyrins. Mitt. a. d. Würzb. med. Klin. **2.** 93. 1886.
26. C. Umbach, Ueber den Einfluß des Antipyrins auf die N-Ausscheidung. Experim. Arch. **21.** 161. 1886.
27. R. H. Chittenden, Ueber den Einfluß von Antipyrin, Urethan und Antifebrin auf den Eiweißumsatz. Zt. Biol. **25.** 496. 1888.
28. Fr. Tausz u. B. Vas, Ueber den Einfluß einiger Antipyretica auf den Stoffwechsel. Ungar. Arch. Med. **1.** 204. 1892.
29. W. Jacubowitsch, Wirkung des Antipyrins auf Temperatur und Stoffwechsel der fiebernden und gesunden Kinder. Jb. Kindhk. **18.** 372. 1885.
30. F. Coppola, Sull' azione fisiologica dell' antipirina. Ann. di chim. med. farm. **4.** 1. 33. 1885.
31. M. Kumagawa, Ueber die Wirkung einiger antipyretischer Mittel auf den Eiweißumsatz im Organismus. Virch. Arch. **113.** 134. 394. 1888.
32. L. Rieß, Ueber Stickstoffausscheidung bei antipyretischer Fieberbehandlung. Experim. Arch. **22.** 127. 1887.
33. O. Schultze, Ueber den Wärmehaushalt des Kaninchens nach dem Wärmestich. Experim. Arch. **18.** 193. 1899.
34. F. Rolly, Experimentelle Untersuchungen über Wärmestichhyperthermie und Fieber etc. D. Arch. Med. **78.** 250. 1903.
35. P. F. Richter, Zur Kenntnis der Wirkungsweise gewisser die Zuckerausscheidung herabsetzender Mittel. Zt. klin. M. **36.** 152. 1898.
36. P. Linser u. J. Schmid, Ueber den Stoffwechsel bei Hyperthermie. D. Arch. Med. **79.** 514. 1904.
37. R. Lépine et Porteret, De l'influence qu'exercent les substances antipyrétiques et en particulier sur la teneur etc. C. r. **106.** 1023. 1887.

38. E. Nebelthau, Zur Glykogenbildung in der Leber. Zt. Biol. 28. 138. 1891.
39. P. E. Livierato, Verhalten des Stoffwechsels unter dem Einfluß verschiedener antipyretischer Substanzen. Ann. di chim. e di farm. 3. 322. 1885.
40. E. Maragliano, Untersuchungen über die biologische und therapeutische Wirkung des Thallin. Zt. klin. M. 10. 402. 1886.

IX. Chinin.

Nachdem sich in zahlreichen Versuchen ein mächtiger Einfluß des Chinins auf den Eiweißumsatz (s. u.) herausgestellt hatte, wurde auch das Verhalten des Gesamtumsatzes einige Male zum Gegenstand der Untersuchung gemacht. Es gelang aber durchaus nicht hier zu so eindeutigen Ergebnissen zu gelangen wie dort. Die Ursache liegt z. T. in individuell sehr verschiedenem Verhalten dem Chinin gegenüber sowohl von seiten gesunder als fiebernder Individuen. Läßt sich bei letzteren oft die Temperatur nicht oder nur wenig beeinflussen, so spielen bei ersteren sekundäre Einflüsse des Chinins auf Atmung, Muskeltonus usw. eine bedeutsame, individuell verschieden große Rolle. Da letztere Funktionen sich im wesentlichen auf Kosten stickstofffreien Materials vollziehen, so ist es klar, daß dessen Umsatz größere Schwankungen aufweist als der der N-haltigen Stoffe.

A. Versuche am Gesunden.

C. E. Buß (1) will in einem Fall nach der Verabreichung von 1 g Chinin eine geringfügige Herabsetzung der CO_2-Ausscheidung festgestellt haben. P. E. Livierato (2) machte die gleiche Beobachtung; doch schwanken bei ihm die Werte schon in der Norm sehr stark. Sehr exakte Versuche stammen von C. Speck (3), N. Zuntz-Irisawa (4) und W. Liepelt (5). Bei Speck stieg (1 Stunde nach Aufnahme von 2 g Chininsulfat) die CO_2-Ausgabe um einen geringfügigen Betrag, ebenso aber noch weniger die O_2-Aufnahme. Speck selbst führt diese Aenderungen auf die gleichzeitig bestehenden Nebenwirkungen des Chinins als Vergrößerung des Atemvolumens, Zittern usw. zurück. Der Versuch von Zuntz sei in extenso mitgeteilt.

I. Nüchternversuche.

Atmung berechnet auf 1 Minute. Mittelzahlen.

Atemgröße	O_2-Verbrauch	CO_2-Abgabe	R. Q.	Periode	Bemerkungen
3935	171,4	140,8	0,82	Vor Chinin	Nüchternversuche
4973	**186,0**	**149,4**	0,79	Mit "	"
4228	184,4	146,8	0,80	Nach "	"
6420	229,6	202,1	0,88	Vor "	Versuch nach Frühstück
6214	**233,5**	**197,6**	0,85	Mit "	" " "
5759	249,7	205,7	0,83	Nach "	" " Mittagessen
6183	**247,1**	**208,5**	0,84	Mit "	" " "

In dem Nüchternversuch war die Atmungsgröße, damit auch O_2-Aufnahme und CO_2-Abgabe gesteigert, in den anderen Versuchen war

alles unverändert, so daß man mit Zuntz schließen darf, daß auch hier ein spezifischer, von Begleiterscheinungen unabhängiger Einfluß nicht zu erkennen ist.

Das Gleiche ergaben die Versuche von Liepelt:

Es betrug pro Kilogramm und Minute:

Person	Ohne Chinin		Mit Chinin		Chinindose
	O_2	CO_2	O_2	CO_2	
K.	4,1	3,4	4,4	3,0	1 g
	4,4	3,2	4,6	3,3	1,5 g
	4,4	3,3	—	—	—
G.	3,7	2,9	4,4	3,6	1 g
	3,7	2,9	4,3	2,6	1,5 g
R.	3,6	2,9	4,1	3,3	1 g
	3,7	3,0	4,0	3,2	1 g
	3,8	3,0	—	—	—

Die O_2-Aufnahme stieg hier regelmäßig um einen geringen Betrag, die CO_2-Ausfuhr nur zuweilen. Auch hier können wir mit Liepelt die Aenderungen auf Nebenwirkungen des Chinins zurückführen.

Beim Kaninchen fanden G. Straßburg (6), Arntz (7) und F. Henrijean (8) den Gaswechsel unverändert, während Chittenden und Cummins (9) an Kaninchen, Böck und Bauer (10) an Katzen eine leichte Abnahme des Gaswechsels feststellten; bei stärkerer Bewegung der Tiere fanden auch letztere Forscher eine Zunahme der Ausscheidungen.

Direkte kalorimetrische Versuche am Kaninchen wurden von R. Gottlieb (11) und Stühlinger (12) angestellt. Ersterer fand in der ersten Stunde nach subkutaner Injektion Sinken der Wärmeabgabe, allerdings nur des Teiles, der durch Strahlung und Leitung stattfindet. Da gleichzeitig die Temperatur etwas sank, mußte also die Wärmebildung verringert sein, falls nicht die Wärmeabgabe durch Wasserverdunstung entsprechend gesteigert war. Stühlinger bestimmte auch den Wärmeverlust durch Wasserverdunstung. In allen Versuchen stieg die Wärmeabgabe; in dreien, wo die Temperatur unverändert blieb, muß demnach auch die Wärmebildung entsprechend zugenommen haben, in den beiden anderen, wo die Temperatur des Tieres etwas abnahm, berechnet sich auch eine wenn auch geringere Steigerung der Wärmebildung. In einem Versuch, wo Chinin intrastomachal gegeben wurde, sank die Abgabe nach vorübergehendem geringem Anstieg bei langsam fallender Temperatur, also wurde hier im Gegensatz zu den sämtlichen übrigen Versuchen Stühlinger's weniger verbrannt als normal. Die Differenz zwischen Gottlieb's und Stühlinger's Versuchen dürfte sich daraus erklären, daß in den Versuchen des letzteren Forschers in der ersten Stunde die Wasserverdunstung stark zunahm; bei Berücksichtigung dieses Faktors hätte sich auch in Gottlieb's Versuchen vielleicht eine Steigerung der Wärmebildung ergeben.

B. Wirkung im Fieber.

In Versuchen von C. Liebermeister (13) und Buß sank die CO_2-Abgabe nicht unbeträchtlich. Ebenso verhielt sich ein genau untersuchter Fall (Erysipel) von O. Riethus (14), der zugleich den mitunter deutlich verschiedenen Einfluß des Chinins beim Gesunden und Fiebernden demonstriert:

Berechnung auf 1 kg und 1 Minute

Fieberfrei				Fiebernd			
Ohne Chinin		Mit Chinin		Ohne Chinin		Mit Chinin	
O_2	CO_2	O_2	CO_2	O_2	CO_2	O_2	CO_2
5,0	3,7	5,1	3,7	7,7	4,1	7,0	4,3

Beim Fieberfreien war hier Chinin ohne jeglichen Einfluß. Beim Fiebernden, dessen Werte von Anfang an höher lagen, wurde die O_2-Aufnahme nicht unbeträchtlich geringer, während die CO_2-Ausfuhr sogar gesteigert war. In anderen Fällen von Riethus (Typhus und Lungentuberkulose) war eine Beeinflussung nicht deutlich.

Bei fiebernden Kaninchen ist die CO_2-Ausscheidung jedesmal gesunken (Straßburg, Arntz, Henrijean).

Kalorimetrische Versuche bei Wärmestichtieren ergaben Gottlieb eine Abnahme der Wärmebildung. Ebenso berechnet Stühlinger aus der bei septisch fiebernden Kaninchen beobachteten Wärmeabgabe und der Temperaturveränderung, daß unter dem Einfluß von Chinin weniger Wärme gebildet wurde. (Versuche des gleichen Forschers an gesunden und kranken Meerschweinchen seien nur erwähnt.)

Zusammenfassung.

1. Beim Gesunden bleibt die Wärmebildung, berechnet aus der Aenderung des respiratorischen Gaswechsels, im wesentlichen unverändert. Nach Ausweis der kalorimetrischen Untersuchung sollte man eine wenn auch nur geringfügige Steigerung erwarten, da die Gesamtwärmeabgabe ansteigt und die Temperatur, wenn sie überhaupt fällt, nie so stark sinkt, daß sich nicht doch eine Steigerung der Verbrennung berechnen ließe.

2. Beim Fiebernden ist die Wärmebildung, wofern überhaupt eine Wirkung auf die Temperatur eintritt, nach Maßgabe der Gaswechsel- wie der kalorimetrischen Versuche in der Regel herabgesetzt und das, obzwar die Wärmeabgabe — beim Menschen mindestens die durch Strahlung und Leitung [Maragliano (15), Fr. Kraus (16)] — gesteigert ist.

Danach ist die Herabsetzung der Wärmebildung eine primäre, nicht etwa regulatorisch bedingte — Regulation bedingte ja das Gegenteil — und zwar ist sie Folge einer direkten Protoplasmawirkung; denn auch bei Tieren, deren Zentralnervensystem zerstört und deren Wärmeabgabe gehindert ist, sinkt die Temperatur [Lewitzky (17, Naunyn und Quincke (18), C. Binz (19), L. Krehl und M. Matthes (20)].

Der Unterschied im Verhalten der Wärmebildung beim Normalen und beim Fiebernden ist möglicherweise kein prinzipieller, sondern nur ein quantitativer: bei beiden mag das Chinin, und das ist sogar im höchsten Maße wahrscheinlich, die Verbrennungsenergie herabsetzen, beim Fiebernden aber wegen des besonderen Zustandes vielleicht intensiver. Deshalb mag die durch die fast immer beobachtete motorische Erregung bewirkte Steigerung des Umsatzes beim Normalen nicht aber beim Fiebernden hinreichen, den Erfolg der herabgesetzten Verbrennungsenergie nicht in die Erscheinung treten zu lassen (Näheres s. u.). Daß dieser Erklärungsversuch durchaus hypothetisch ist, sei ausdrücklich betont.

C. Eiweißumsatz.

Das Verhalten des Eiweißumsatzes unter dem Einfluß von Chinin ist sehr häufig untersucht worden. Eine Herabsetzung stellten fest beim gesunden Menschen: A. Schulte (22) [39 %], G. Kerner (23) [24 %], Jansen (24), Kramsztyk (25), Livierato (26), von Noorden und Zuntz (27), E. Venediger (28), Prior (29) [29 %]. Beim Hund: v. Böck (30), Kumagawa [8—16 %], Prior [36 %, Hungerhund].

Zunahme des Umsatzes beim Menschen glaubt Unruh (32) behaupten zu dürfen; doch ist es unmöglich, aus den ungenauen und schwankenden Zahlen seines Versuches überhaupt ein klares Bild zu gewinnen. Die steigernde Wirkung, die H. Oppenheim (33) in seiner sehr sorgfältigen Untersuchung feststellte, steht nicht im Widerspruch zu den obigen Angaben, da er das Chinin nur einmal gab und nur einen Tag die N-Ausscheidung untersuchte. Am ersten Tag tritt aber häufig eine Steigerung der Stickstoffausscheidung auf. Zum Beleg führe ich den sehr sorgfältig unter von Noorden's Leitung ausgeführten Versuch von Irisawa (34) in extenso an (S. 793), der zugleich beweist, daß nicht etwa verminderte Nahrungsresorption Ursache des N-Abfalls im Harn ist, was übrigens schon aus dem Versuch Prior's am Hungerhund hervorging.

Die beiden Versuche verliefen völlig gleichmäßig: im ersten war vor Beginn der Chininperiode Stickstoffgleichgewicht erreicht, im zweiten nicht. In beiden Versuchen schränkte das Chinin den Umsatz stark ein, sodaß im ersten Versuch eine starke Stickstoffretention (0,9 g p. d.), im zweiten eine Minderung des N-Defizit (um 0,7 g p. d.) eintrat. Die stärkste Wirkung entfaltete sich in beiden Versuchen am zweiten Tag der Nachperiode. Es wäre wohl von Bedeutung gewesen, den Versuch fortzusetzen um zu prüfen, ob nicht etwa allmählich der eingesparte N wieder zu Verluste gegangen wäre. Die Phosphorsäureausscheidung im Harn folgt annähernd der des Stickstoffs in etwas flacherer Kurve.

Die Harnsäureausscheidung betrug in Gramm:

Versuch	Vorperiode	Chininperiode	Nachperiode Hälfte a	Nachperiode Hälfte b
1.	0,7 —0,95	0,75—0,87	0,50—0,58	0,76
2.	0,59—0,65	0,68—0,45	0,39—0,44	0,64—0,68.

Selbstversuch: Dr. Irisawa, 28 Jahre. Vor dem Versuch 50,9 kg schwer, nachher 49,9 kg.

Nahrung: 250 g Reis, 100 g Wurst, 50 g Kakes, 30 g Butter, ca. 130 g Ei, 200 g Fleisch, 1960 ccm H_2O, 5 g NaCl: d. i. 109—112 g Eiweiß, 92—94,2 g Fett, 240 g Kohlenhydrate = 2260—2288 Kalorien oder 44 Kalorien pro Kilogramm.

Tag	N-Zufuhr	N-Ausfuhr		N-Bilanz		P_2O_5 im Harn		Fett im Kot	Harnmenge	Chinin g
		Harn	Kot	pro die	im Mittel	pro die	im Mittel			
1.	17,604	15,324	1,742	+ 0,538	—	—	—	2,89	1330	—
2.	17,924	15,126	1,742	+ 1,056	—	2,907	—	2,89	1700	—
3.	17,968	15,565	1,742	+ 0,661	—	2,669	—	2,89	1700	—
4.	17,458	14,741	1,742	+ 1,005	—	2,298	—	2,89	1630	—
5.	17,458	16,032	1,742	— 0,316	— 0,014	2,590	2,525	2,89	1400	—
6.	17,480	15,450	1,742	+ 0,288		2,460		2,89	1330	—
7.	17,516	16,723	1,365	— 0,562	+ 0,903	2,686	2,449	2,534	1580	0,5
8.	17,508	15,291	1,365	+ 0,952		2,520		2,534	1800	0,7
9.	17,995	15,079	1,365	+ 1,551		2,356		2,534	1980	1,1
10.	17,955	14,918	1,365	+ 1,672		2,133		2,534	1580	1,4
11.	17,854	14,784	1,364	+ 1,706	+ 1,754	1,984	2,284	2,625	1280	—
12.	17,832	13,691	1,364	+ 2,777		2,275		2,625	1300	—
13.	17,854	14,461	1,364	+ 2,029		2,342		2,625	1280	—
14.	17,854	15,986	1,364	+ 0,504		2,534		2,625	1440	—
15.	17,753	16,576	1,364	— 0,187	—	2,704	—	2,625	1600	—

In einem 2. Versuch wurde die Eiweißmenge der Nahrung stark herabgesetzt.

Nahrung: 55—56 g Eiweiß, 107,6—108,7 g Fett, 291,05 g Kohlenhydrat = 2424 Kalorien oder 49 Kalorien pro Kilogramm.

Tag	N-Zufuhr	N-Ausfuhr		N-Bilanz		P_2O_5 im Harn		Fett im Kot	Harnmenge	Chinin g
		Harn	Kot	pro die	im Mittel	pro die	im Mittel			
1.	8,992	10,111	1,496	— 2,615	—	—	—	3,28	—	—
2.	8,992	9,571	1,496	— 2,075	—	1,994	—	3,28	—	—
3.	9,992	9,104	1,496	— 1,608	—	1,609	—	3,28	—	—
4.	9,036	8,683	1,496	— 1,143	— 1,142	1,680	1,755	3,28	—	—
5.	9,036	8,871	1,496	— 1,331		1,869		3,28	—	—
6.	9,036	8,491	1,496	— 0,951		1,716		3,28	—	—
7.	9,028	9.027	1,229	— 1,228	— 0,414	1,884	1,475	2,19	—	0,5
8.	9,064	8,435	1,229	— 0,600		1,596		2,19	—	0,7
9.	9,136	8,058	1,229	— 0,151		1,256		2,19	—	1,1
10.	9,137	8,344	1,229	— 0,436		1,500		2,19	—	1,4
11.	9,137	7,568	1,229	+ 0,342		1,139		2,19	—	1,4
12.	9,03	7,718	1,539	— 0,221	+ 0,233	1,142	1,242	2,492	—	—
13.	9,014	6,789	1,539	+ 0,686		1,342		2,492	—	—
14.	9,036	8,584	1,539	— 1,087	— 1,22	1,662	1,663	2,492	—	—
15.	9,057	8,871	1,539	— 1,353		1,663		2,492	—	—

Die Leukozytenzählung ergab:

Versuch	Vorperiode	Chininperiode	Nachperiode
1.	5800—6700	5440—4650	5800—6700
2.	5840—6750	5670—4940	5840—6750.

Auch beim Fieber tritt eine beträchtliche N-Sparung ein [Sassetzki (35)]; der Versuch von Bauer und Künstle (36) ist derart durch Irregularitäten getrübt, daß er zu Schlüssen nicht heranzuziehen ist.

Ueber die Beteiligung des Harnstoffstickstoffs am Gesamtstickstoff des Harns gibt die folgende Tabelle Aufschluß, worin gleichzeitig der Erfolg länger dauernder Chininbehandlung zum Ausdruck kommt (unpubl. Vers. des Verf.).

Hund erhält täglich 250 g Fleisch, 40 g Fett.

Tag	N im Harn	$\overset{+}{U}$ im Harn	$\overset{+}{U}$N in % Ges.-N	Bemerkungen	
1.	7,87	6,27	80	—	
2.	7,89	6,13	76	—	
3.	15,95	14,0	87,5	—	15 g $\overset{+}{U}$
4.	8,20	7,19	87,8	—	
5.	7,90	6,8	86	—	
6.	7,34	6,35	87	0,5 g Chinin	
7.	6,67	5,46	82	1,0 „ „	
8.	6,88	5,77	84	1,0 „ „	
9.	7,19	5,6	78	1,0 „ „	
10.	13,60	11,93	87	1,0 „ „	15 g $\overset{+}{U}$
11.	6,65	5,96	89	1.0 „ „	
12.	7,16	—	—	1,0 „ „	
13.	8,40	—	—	1,0 „ „	
14.	7,90	—	—	1,0 „ „	
15.	8,49	—	—	1,0 „ „	
16.	9,27	—	—	1,5 „ „	
17.	7,95	—	—	1,5 „ „	
18.	8,4	—	—	1,5 „ „	
19.	8,4	—	—	1,5 „ „	

Vielleicht kann man aus den Zahlen nach Beginn der Chininbehandlung eine gewisse prozentuale Abnahme des Harnstoffs ablesen; sie ist dadurch bedingt, daß die absolute Menge des Reststickstoffs gleichbleibt und wohl Beweis für verminderten Eiweißumsatz; denn O. Folin (37) fand in seinen ausgezeichneten und im höchsten Maße beachtenswerten Versuchen das Gleiche, wenn er den Eiweißumsatz durch Beschränkung der Eiweißzufuhr herabsetzte.

Tabelle nach Folin:

	N	$\overset{+}{UN}$	%	NH_3N	%	$\overline{UN}$	%	Kreatin-N	%	x N	%
Eiweißreiche Kost . .	16,8	14,7	87,5	0,49	3,0	0,18	1,1	0,58	3,6	0,85	4,9
Eiweißarme Kost . .	3,6	2,2	61,7	0,42	11,3	0,09	2,5	0,60	17,2	0,27	7,3

Was bedeutet die N-Sparung? Da die Resorption völlig normal ist, andererseits eigene Versuche den Verfasser darüber belehrten, daß nicht etwa die Ausscheidung von Harnstoff unter dem Einfluß von Chinin behindert ist, bleibt nur die Möglichkeit einer Minderzersetzung von N-haltigem Material infolge einer Protoplasmawirkung des Chinins.

Daß es sich in der Tat um eine direkte Protoplasmawirkung handelt, geht aus Verschiedenem hervor. Erstlich daraus, daß, wie bereits erwähnt, auch nach Rückenmarksdurchschneidung die Temperatur nach Anwendung von Chinin fällt bei Tieren, bei denen etwaiger Wärmeverlust durch die Haut nicht in Frage kommen konnte.

Ferner werden gewisse fermentative Prozesse durch Chinin eingeschränkt: so die Umwandlung von Glykogen in Zucker durch das invertierende Ferment der Leber [E. Cavazzani (38), Fr. Pick (39)]. Ferner wird die Säurebildung im Blut vor und nach der Gerinnung [C. Binz (40)] und die Hippursäuresynthese in der Niere [A. Hoffmann (40)] eingeschränkt. Die Hefegärung wird stark beeinträchtigt (Buchheim); die Wirkung auf isolierte Lebewesen (Malariaplasmodien, Amöben, Leukozyten) ist an dieser Stelle ebenfalls zu erwähnen. O. Schmiedeberg (42) hält es für wahrscheinlich, „daß auch im lebenden Organismus die in den Geweben ablaufenden, unzweifelhaft von Fermentwirkungen abhängigen Spaltungen, Oxydationen und Synthesen in gewissem Umfange beeinträchtigt werden". E. Laqueur (43) schließt sich auf Grund soeben erschienener Versuche dieser Ansicht an.

Es ist nun die Frage, wie wir mit der durchaus konstanten Beeinflussung des Eiweißstoffwechsels die inkonstanten Ergebnisse in Einklang zu bringen haben, die sich bei der Untersuchung des Gesamtumsatzes ergaben. Wird der Umsatz der N-freien Materialien nicht im gleichen Sinne wie ersterer beeinflußt oder wird seine gleichsinnige Beeinflussung in vielen Fällen nur verdeckt? Daß auch der Gesamtumsatz eingeschränkt werden kann, geht ja aus vielen Versuchen, namentlich bei Fiebernden, hervor, ferner daraus, daß die Temperatur bei den nun mehrfach erwähnten Versuchen an Tieren, denen man unter Hinderung der Wärmeabgabe das Rückenmark zerstörte, sinkt; dies Sinken kann im wesentlichen nur auf Kosten einer Minderverbrennung von N-freiem Material stattfinden, da die Einschränkung des Eiweißumsatzes immerhin eine relativ viel zu geringe ist, als daß sie die Temperatur zum Abfall bringen könnte. Wir werden in der Tat nicht fehlgehen mit der Annahme, daß das Chinin primär den Gesamtstoffwechsel herabsetzt, daß aber diese Wirkung nur beim Eiweißstoffwechsel in die Erscheinung

tritt, weil die auf den Umsatz der N-freien Materialien gerichtete durch sekundäre Wirkungen verdeckt, ja überkompensiert werden kann. Der Ursachen für diese Kompensation liegen verschiedene vor. Erstlich haben alle darauf hingerichteten Versuche ergeben, daß die Wärmeabgabe durch Chinin gesteigert wird. Auf gesteigerte Wärmeabgabe reagiert der normal regulierende Warmblüter mit gesteigerter Wärmebildung; das Gleiche tut der Chininvergiftete, dessen Regulationsmechanismus durch Chinin in keiner Weise beeinträchtigt wird (Gottlieb). Möglicherweise ist das häufig eintretende Zittern der äußere Ausdruck für dieses regulatorische Bestreben, obwohl es auch möglicherweise eine von äußerer Muskelarbeit unabhängige, rein chemische, regulatorische Wärmemehrbildung gibt (Zuntz, Rubner). Als Material hierfür werden bekanntlich die stickstofffreien Substanzen herangezogen. So dürfte mindestens z. T. die Beobachtung gesteigerter Wärmebildung ihre Erklärung finden. Zum anderen Teil mag die gesteigerte Bewegung eine nicht regulatorisch, sondern durch Sonderwirkung des Chinins auf gewisse motorische Apparate bedingte sein: dahin gehören die nicht selten beobachteten Krämpfe und das Erbrechen, die Steigerung der Atemtätigkeit. Für all diese Leistungen wird N-freies Material verwandt, wodurch natürlich eine primäre Verbrennungsherabsetzung leicht verdeckt werden kann. Fiele die den Verbrauch auch des N-freien Materials einschränkende Wirkung des Chinins weg, so wären sogar vielleicht wesentlich größere Steigerungen zu erwarten. Vielleicht bringen Untersuchungen an kurarisierten Tieren in der Art wie die von Frank und Voit (41) über die Wirkung des Pilokarpin angestellten Klarheit in diese Verhältnisse. Macht die bislang vertretene Anschauung besonders die Fälle verständlich, wo nach Chinin bei herabgesetztem Eiweißstoffwechsel der Gesamtstoffwechsel gesteigert ist, so berücksichtigt die folgende namentlich auch die Fälle, wo, wie meist beim gesunden Menschen, bei Abnahme des Eiweißumsatzes der Gesamtstoffwechsel völlig unverändert bleibt und diejenigen, wo, wie nach Rückenmarksdurchschneidung und im Fieber mit dem Eiweißstoffwechsel der Gesamtumsatz fällt: hier könnte das Chinin wesentlich und zunächst allein die Eiweißoxydation vermöge einer direkten Protoplasmawirkung herabsetzen. Für den dadurch entstehenden Ausfall an Brennmaterial müßte dann entsprechend Kohlenhydrat einspringen; vorausgesetzt, daß wie beim Gesunden die Regulation intakt ist: fehlte sie dagegen, wie nach Rückenmarksdurchtrennung oder ist sie geschädigt wie im Fieber, dann wird nicht entsprechend N-freies Material mehr verbrannt: der Gesamtumsatz sinkt.

Literatur.

1. C. Buß, Ueber Wesen und Behandlung des Fiebers. Stuttgart 1878.
2. P. E. Livieràto, Verhalten des Stoffwechsels unter dem Einfluß verschiedener antipyretischer Stoffe. Zit. nach Maly Tch. 1885. 406.
3. C. Speck, Physiologie des menschlichen Atmens. 1892. 40.
4. N. Zuntz und C. v. Noorden, Ueber die Einwirkung des Chinins auf den Stoffwechsel. Dubois Arch. 1894. 203.

5. W. Liepelt, Ueber den Einfluß von Antipyrin und Chinin auf den Gaswechsel des gesunden Menschen. Experim. Arch. **43**. 151. 1899.
6. G. Straßburg, Ueber die Ausscheidung der CO_2 nach Aufnahme von Chinin. Experim. Arch. **2**. 334. 1874.
7. Arntz, Ueber den Einfluß des Chinins auf Wärmeabgabe und Wärmeproduktion. Pflüger's Arch. **31**. 531. 1883.
8. F. Henrijean, Influence des agents antithermiques sur les oxydations organiques. Trav. du lab. Frédéricq. **1**. 113. 1887.
9. R. H. Chittenden und Cummins, Einfluß einiger organischer und anorganischer Stoffe auf den Gaswechsel. Zit. nach Maly Tch. **17**. 342. 1887.
10. H. v. Böck und Bauer, Ueber den Einfluß einiger Arzneimittel auf den Gasaustausch bei Tieren. Zt. Biol. **10**. 336. 1874.
11. R. Gottlieb, Kalorimetrische Untersuchungen über die Wirkungsweise temperaturherabsetzender Mittel. Experim. Arch. **26**. 419. 1890.
12. Stühlinger, Ueber die Einwirkung einiger antipyretischer Mittel auf den Wärmehaushalt gesunder und kranker Tiere. Experim. Arch. **43**. 167. 1900.
13. C. Liebermeister, Ueber antipyretische Behandlung des Fiebers. Ges. Abhandlungen. **1889**. 365.
14. O. Riethus, Beobachtungen über den Gaswechsel kranker Menschen und den Einfluß antipyretischer Maßnahmen aut denselben. Experim. Arch. **47**. 240. 1900.
15. E. Maragliano, Das Verhalten der Blutgefäße im Fieber und bei Antipyrese. Zt. klin. M. **14**. 309. 1888. **17**. 291. 1890.
16. F. Kraus, Vasomotoren und Fieber. Wien. klin. W. **1894**. 229.
17. Lewitzky, Ueber den Einfluß des schwefelsauren Chinins auf die Temperatur. Virch. Arch. **47**. 315. 1869.
18. B. Naunyn und H. Quincke, Ueber den Einfluß des Zentralnervensystems auf die tierische Wärme. Dubois Arch. **1869**. 175. 527.
19. C. Binz, Ueber die antipyretische Wirkung von Chinin und Alkohol. Virch. Arch. **51**. 152. 1870.
20. L. Krehl und M. Matthes, Zit. bei Stuhlinger (12).
21. H. Meyer, Studien über die Alkaleszenz des Blutes. Experim. Arch. **17**. 304. 1883.
22. A. Schulte, Ueber den Einfluß des Chinins auf einen Oxydationsprozeß im Blute. Inaug.-Diss. Bonn 1870.
23. G. Kerner, Beiträge zur Kenntnis der Chininresorption. Pflüger's Arch. **3**. 93. **2**. 200. 1869/70.
24. Janssen, Untersuchungen über den Einfluß des schwefelsauren Chinins auf die Körperwärme und den N-Umsatz. Inaug.-Diss. Dorpat 1872.
25. Kramsztyk, Arb. aus d. Labor. d. Warsch. med. Fak. **5**. 95. 1879.
26. P. E. Livierato, Verhalten des Stoffwechsels unter dem Einfluß verschiedener antipyretischer Substanzen. Ann. di chim. e farm. **3**. 322. 1885.
27. C. v. Noorden und N. Zuntz, Ueber die Einwirkung des Chinins auf den Stoffwechsel. Dubois Arch. **1894**. 203.
28. E. Venediger, Ueber den Einfluß des Chinins auf die Stickstoffausscheidung beim Menschen. Inaug.-Diss. Halle 1893.
29. Prior, Ueber den Einfluß des Chinins auf den Stoffwechsel des gesunden Organismus. Pflüger's Arch. **34**. 237. 1884.
30. H. v. Böck, Untersuchungen über die Zersetzungen von Eiweiß unter dem Einfluß von Morphin, Chinin und arseniger Säure. Zt. Biol. **7**. 418. 1871.
31. M. Kumagawa, Ueber die Wirkung einiger antipyretischer Mittel auf den Eiweißumsatz im Organismus. Virch. Arch. **113**. 134. 1888.

32. Unruh, Ueber die Stickstoffausscheidung bei fieberhaften Krankheiten. Virch. Arch. **48**. 227. 1869.
33. H. Oppenheim, Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Harnstoffausscheidung. Pflüger's Arch. **23**. 446. 1880.
34. Irisawa, Nicht veröffentlichte Versuche aus dem Jahre 1893. Die Protokolle wurden mir von von Noorden zur Verfügung gestellt.
35. Sassetzky, Ueber den Einfluß fieberhafter Zustände und antipyretischer Behandlung auf den Umsatz der stickstoffhaltigen Substanzen etc. Virch. Arch. **94**. 485. 1883.
36. T. Bauer und G. Künstle, Ueber den Einfluß antipyretischer Mittel auf die Eiweißzersetzung bei Fiebernden. D. Arch. Med. **24**. 53. 1879.
37. O. Folin, Nahezu vollständige Analyse von 30 normalen Harnen. Am. journ. phys. **13**. 45. 1905.
38. E. Cavazzani, Ueber den Mechanismus der Zuckerbildung in der Leber. Dubois Arch. Suppl. **1899**. 105.
39. F. Pick, Ueber das glykogenspaltende Ferment der Leber. Hofm. Beitr. **3**. 174. 1902.
40. A. Hoffmann, Ueber die Hippursäurebildung in der Niere. Experim. Arch. **7**. 233. 1877.
41. Buchheim, Zit. nach Schmiedeberg (42). S. 188.
42. O. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakologie. Leipzig 1902. 188.
43. E. Laqueur, Ueber die Wirkung des Chinins auf Fermente mit Rücksicht auf seine Beeinflussung des Stoffwechsels. Experim. Arch. **55**. 240. 1906.
44. O. Frank und F. Voit, Ueber die Wirkung von Pilocarpin auf die Zersetzungen im tierischen Organismus. Zt. Biol. **44**. 111. 1903.

X. Salizylsäuregruppe.

1. Salizylsäure und ihre Derivate.

Die Versuche, die über den Einfluß der so wichtigen Salizylsäure und ihrer Derivate (Salol, Azetylsalizylsäure [Aspirin]) auf respiratorischen Gaswechsel und Wärmehaushalt vorliegen, sind kaum ausreichend, um sichere Anhaltspunkte für die Ursache ihrer oft mächtig temperaturherabsetzenden Wirkung zu liefern, da die Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen vielfach nicht gleich lauten. Ursache dieser Differenzen ist die jedem Arzt bekannte individuell verschiedene Empfindlichkeit gegenüber diesen Mitteln. Sie äußert sich namentlich im verschiedenen motorischen Verhalten nach Einnahme der genannten Mittel: so sind Unruhe, Zittern und gesteigerte Respirationstätigkeit häufige aber keineswegs regelmäßige Begleiterscheinungen und demnach ist auch bei Anwendung gleicher Dosen keineswegs der gleiche Effekt auf den Stoffwechsel zu erwarten.

Nach C. E. Buß (1), der mit dem Liebermeister'schen Respirationsapparat arbeitete, ist beim gesunden Menschen salizylsaures Natron ohne Einfluß auf die CO_2-Ausscheidung; Livierato (2) fand Abnahme der letzteren. Auch bei Fiebernden will Buß nach vorgängiger Steigerung der CO_2-Ausfuhr (infolge Zitterns) Rückgang derselben aber nicht unter die Norm beobachtet haben.

Bei fiebernden Kaninchen fand F. Henrijean (3) (Regnault-Reiset) ein starkes Absinken des O_2-Verbrauches. Normale Kaninchen zeigten keine Aenderung. Bei den gleichen nicht fiebernden Tieren fand H. Singer (4) (Regnault-Reiset) Folgendes:

		O_2-Aufnahme		
normal:	39 ccm p. Min.	nach 0,2 g Aspirin:	32,6	= — 17 %
„	38,7 „ „ „	„ 0,3 „ „	33,5	= — 14 %
„	34,7 „ „ „	„ 0,9 „ [1]) „	37,8	= + 9 %.

Schon früher hatte Ch. Livon (5) bei Meerschweinchen nach Gaben bis 0,03 g Absinken der CO_2-Ausscheidung um 44 %, nach Gaben von 0,25 bis 0,5 g Anstieg um ca. 50 % gefunden.

Diese letzteren Versuche sind instruktiv, weil sie zeigen, daß je nach der Größe der Gabe — demnach auch je nach der Empfindlichkeit des Individuums — Salizylpräparate sogar den entgegengesetzten Einfluß ausüben können.

Eindeutig geht jedenfalls aus diesen Versuchen hervor, daß Salizylpräparate in nicht toxischen Gaben, falls sie überhaupt einen Einfluß üben, den Umsatz herabsetzen.

In kalorimetrischen Versuchen Stühlinger's (6) an Meerschweinchen stieg in der Regel mit der Temperatur auch die Wärmebildung etwas an. Die angewandten Dosen lagen zwischen 0,1—0,225 g, mit welchen auch Livon (s. o.) Steigerung der CO_2-Ausscheidung erzielt hatte.

Tritt überhaupt eine Wirkung ein — und dies ist bei therapeutischen Dosen der Salizylpräparate meist der Fall —, so äußert sie sich regelmäßig in einer Steigerung des Eiweißumsatzes; dies ergeben Versuche am Menschen von: E. Baumann u. E. Herter (7), E. G. Salomé (8) (bei diesem waren 5 g ohne Einfluß), D. Noel Paton (9), Chopin (10), Herter und Smith (11) (an Epileptikern), Fr. Tausz und B. Vas (12) (an Gesunden und Fiebernden; Steigerung relativ geringfügig), T. W. Goodbody (13), E. Schreiber und Waldvogel (14), H. Singer (4) (geringer N +), H. Ulrici (15), H. Moreigne (16) (kein N +), T. C. Schreuder (17), Schreiber und Zaudy (18), an Tieren von Ch. Bohr (19), L. Wolfsohn (20), E. Salkowski (21), C. Virchow (22), Noel Paton, Kumagawa (23), Singer.

Darnach ist die Wirkung der Salizylpräparate auf Gaswechsel und Eiweißumsatz eine entgegengesetzte.

An der gesteigerten Stickstoffausscheidung ist außer dem Harnstoff (Goodbody [Bestimmung nach Mörner-Sjökvist]) in besonderem Maße die Harnsäure beteiligt. Steigerung fanden mittelst einwandsfreier Methoden Herter und Smith, Schreiber und Waldvogel, Schreiber und Zaudy, Noel Paton, Goodbody, Kumagawa, Singer, Ulrici, Tausz und Vas, K. Bohland (24), A. Magnus-Levy (25). Bemerkenswert

1) Toxische Erscheinungen.

ist, daß diese Steigerung prozentual viel bedeutender ist als die gleichzeitige des Stickstoffs; so stieg letzterer bei Ulrici um 7 %, die Harnsäure um 40—50 %. Danach ist die Steigerung des Eiweißumsatzes nicht die alleinige Ursache der Ū-Steigerung. Sie kann auch nicht auf irgend welche „Ausschwemmung" zurückgeführt werden; denn nach Aussetzen der Salizylate tritt nur eine unbedeutende Retention ein (Ulrici, Singer). Gegen eine spezifische Beeinflussung des Nukleinumsatzes spricht bis zu einem gewissen Grade die Beobachtung, daß die Phosphatausscheidung in Harn und Kot unter dem Einfluß der Salizylate kaum zugenommen hat (Ulrici).

Vielfach wurde als Ursache der Ū-Vermehrung Leukozytose mit konsekutivem Untergang von weißen Blutkörperchen angenommen. Leukozytose wurde beobachtet u. a. von Schreiber u. Waldvogel, Bohland, Salomé, Singer. Wie weit die Beobachtungen zu Schlüssen berechtigen, darüber vergleiche Wiener (27).

Entsprechend der des Stickstoffes wurde auch die Ausscheidung der Sulfate gesteigert gefunden (Baumann u. Herter, Moreigne, Schreuder, Chopin, Tausz und Vas, Goodbody.) Ebenso wurde Steigerung der Phosphatausfuhr gefunden (Moreigne, Chopin, Schreuder, Ulrici).

Die Menge der ausgeschiedenen Aetherschwefelsäuren war unverändert in Versuchen von Singer und Moreigne; Tausz und Vas fanden eine geringfügige Steigerung. Die Menge der Blutkohlensäure ist nicht geändert (H. Meyer).

2. Benzoesäure und Gallussäure.

Beim Menschen können Gaben von 8 g benzoesaurem oder gallussaurem oder chinasaurem Natron oder 3 g Tannin pro die ohne Einfluß auf Eiweiß- und Phosphatumsatz bleiben (Ulrici). Auch beim Hund fand Jolin (28) Benzoesäureanhydrid und Benzylalkohol in niedrigen Dosen unwirksam, wogegen nach großen Gaben von Benzoesäure und benzoesaurem Natron eine Steigerung des Eiweißumsatzes um manchmal 20 % beobachtet wurde (desgl. Salkowski, Kumagawa).

Mehrfach untersucht ist der Einfluß dieser Körper auf die Harnsäureausscheidung. Von der Annahme ausgehend, Harnsäure bilde sich im Körper synthetisch aus Harnstoff und Glykokoll, verabfolgte man Substanzen, die sich mit Glykokoll paaren, um auf diese Weise — zu therapeutischen Zwecken — das Glykokoll der Harnsäuresynthese zu entziehen. Den Anstoß zu diesen Untersuchungen gab eine Beobachtung von Weiß (29), wonach Genuß ven Obst die Ū-Ausscheidung herabsetzen sollte. Für diese Wirkung machte Weiß dann die Chinasäure verantwortlich und behauptete auch mit ihr den gleichen Effekt erzielt zu haben. Dieser Angabe und einer gleichlautenden von F. Blumenthal und Lewin (30) widersprechen aber völlig die negativen Ergebnisse, die M. Lewandowski (34), de la Camp (33), A. Hupfer (31), A. Nicolaier (32) und in besonders exakten Versuchen Ulrici und Förster (35) erzielten.

War durch diese Versuche bereits der Weiß'schen Anschauung zum großen Teil der Boden entzogen, so wurde sie völlig unhaltbar durch den Nachweis, daß andere Substanzen, die sich ebenfalls mit Glykokoll paaren, falls sie überhaupt von Einfluß auf die Harnsäureausscheidung sind, diese Wirkung sicher nicht durch Glykokollentziehung ausüben. So konnte Ulrici bei fortgesetzter Fütterung mit Benzoesäure und Gallussäure nur am ersten Tage ein beträchtliches Absinken der $\overline{U}$-Ausscheidung feststellen; dann stieg sie wieder allmählich an und nach Aussetzen der Substanzen wurden übernormale Mengen ausgeschieden, was vielmehr für eine verlangsamte Ausscheidung als für eine Minderbildung spricht. Dazu kommt, daß in den Versuchen von Weiß und Lewandowski überhaupt kein Absinken eintrat.

Auch Tannin blieb in Ulrici's Versuchen ohne Einfluß wie auf den N-Umsatz so auf die Größe der Harnsäureausscheidung, während in K. Levison's (36) und F. C. Wolff's (37) Versuchen offenbar infolge verringerter Nahrungsresorption, N- und $\overline{U}$-Ausscheidung im Harn in annähernd gleichem Verhältnis abgenommen hatten.

Schließlich übt gar Salizylsäure, wie wir oben zeigten, nicht nur keinen vermindernden, sondern im Gegenteil einen mächtig steigernden Einfluß auf die $\overline{U}$-Ausscheidung, obwohl sich diese Substanz ebenfalls nachgewiesenermaßen mit Glykokoll paart; und Weintraud (38) konnte denn auch zur Evidenz zeigen, daß Hippursäurebildung und $\overline{U}$-Bildung 2 völlig von einander unabhängige Prozesse sind.

3. Phenole.

Nicht toxische Dosen scheinen den Eiweißumsatz nicht zu beeinflussen; dies ist für das Phenol selbst festgestellt von E. Tauber (39) (N-Bestimmung) sowie Fr. Schaffer (40) und D. de Jonge (26) (Sulfatbestimmungen), für Kreolin in einem Selbstversuch von Mugdan (41) (2—3 g) und für das Ichthyol von L. Helmers (42) (4—4,5 g).

Literatur.

1. C. E. Buß, Ueber Wesen und Behandlung des Fiebers. Stuttgart 1878.
2. P. E. Livierato, Verhalten des Stoffwechsels unter dem Einfluß verschiedener antipyretischer Substanzen. Ann. di chim. e pharm. **3.** 322. 1885.
3. F. Henrijean, Influence des substances antithermiques sur les oxydations organiques. Trav. lab. de Frédéricq. **1.** 113. 1886.
4. H. Singer, Ueber Aspirin. Pflüger's Arch. **84.** 527. 1901.
5. Ch. Livon, Recherches sur l'action physiologique de l'acide salicylique sur la respiration. C. r. **90.** 321. 1880.
6. Stühlinger, Ueber die Einwirkung einiger antipyretischer Mittel auf den Wärmehaushalt gesunder und kranker Tiere. Experim. Arch. **43.** 166. 1899.
7. E. Baumann u. E. Herter, Ueber die Synthese der Aetherschwefelsäuren und das Verhalten einiger aromatischer Substanzen im Tierkörper. Zt. phys. Ch. **1.** 244. 1877.
8. E. G. Salomé, Ueber den Einfluß des salizylsauren Natron auf die Stickstoff- und Harnsäureausscheidung beim Menschen. Wien. med. Jahrb. **1885.** 463.

9. D. Noel Paton, The relationship of urea formation to bile secretion. Journ. anat. phys. **20**. 1886.
10. Chopin, Ausscheidung der Harnsäure. Bull. gén. de Thérap. Févr. **1889**.
11. C. A. Herter u. E. A. Smith, Observations on excretion of uric acid in health and disease. New-York med. journ. **1892**.
12. Fr. Tausz u. B. Vas, Ueber den Einfluß einiger Antipyretica auf den Stoffwechsel. Ungar. Arch. f. Med. **1**. 204. 1892.
13. J. W. Goodbody, The influence of sodiumsalicylate on general metabolism. Journ. of Phys. **25**. 399. 1900.
14. E. Schreiber u. Waldvogel, Beiträge zur Kenntnis der Harnsäureausscheidung unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Experim. Arch. **42**. 69. 1899.
15. H. Ulrici, Ueber pharmakologische Beeinflussung der Harnsäureausscheidung. Experim. Arch. **46**. 321. 1901.
16. H. Moreigne, Wirkung des Natriumsalizylates auf die Ernährung und besonders auf die Gallsekretion. Ctb. med. Wiss. **38**. 658. 1900.
17. T. C. Schreuder, Ueber den Einfluß der Salizylsäureverbindungen auf die Zusammensetzung des Harns. Inaug.-Diss. Utrecht 1888. Zit. nach Maly Tch. **18**. 146. 1888.
18. E. Schreiber u. Zaudy, Zur Wirkung der Salizylpräparate insbesondere auf die Harnsäure und die Leukozyten. D. Arch. Med. **62**. 242. 1898.
19. Chr. Bohr, Ueber den Einfluß der Salizylsäure auf die Fleischverdauung beim Hunde. Maly Tch. **1876**. 188.
20. L. Wolfsohn, Ueber die Wirkung der Salizylsäure und des salizylsauren Natrons auf den Stoffwechsel. Inaug.-Diss. Königsberg 1876.
21. E. Salkowski, Ueber den Vorgang der Harnstoffbildung im Tierkörper und den Einfluß der Ammoniaksalze auf denselben. Zt. phys. Ch. **1**. 1. 1877.
22. C. Virchow, Ueber die Einwirkung des benzoësauren und des salizylsauren Natrons auf den Eiweißumsatz im Körper. Zt. phys. Ch. **6**. 78. 1881.
23. M. Kumagawa, Ueber die Wirkung einiger antipyretischer Mittel auf den Eiweißumsatz im Organismus. Virch. Arch. **113**. 134. 1888.
24. K. Bohland, Ueber den Einfluß des salizylsauren Natrons auf die Bildung und Ausscheidung der Harnsäure. Ctb. i. Med. **17**. 70. 1896.
25. A. Magnus-Levy, Ueber Gicht. Zt. klin. M. **36**. 353. 1899.
26. D. de Jonge, Beiträge über das Verhalten des Phenols im Tierkörper. Zt. phys. Ch. **3**. 177. 1879.
27. H. Wiener, Die Harnsäure. Ergebn. Phys. **1**. 555. 1902.
28. S. Jolin, Ueber die Einwirkung neutraler säurebildender Stoffe auf die Alkaliausscheidung der Fleischfresser. Skand. Arch. Phys. **1**. 442. 1889.
29. J. Weiß, Beiträge zur Erforschung der Bedingungen der Harnsäurebildung. Zt. phys. Ch. **25**. 393. 1898 und **27**. 216. 1899.
30. F. Blumenthal u. Lewin, Ueber Sidonal. Ther. Gegenw. **1900**. No. 4.
31. A. Hupfer, Einwirkung von Chinasäure auf Harnsäureausscheidung. Zt. phys. Ch. **37**. 302. 1902.
32. A. Nicolaier u. Hagenberg, Ueber Chinotropin. Ctb. Stoffw. **1**. 131. **1900**.
33. De la Camp, Chinasäure und Gicht. M. med. W. **1901**. 1203.
34. M. Lewandowski, Versuche über den Einfluß der Benzoesäure auf die Harnsäurebildung. Zt. klin. M. **40**. 202. 1900.
35. Förster, Versuche über die Beeinflussung der Harnsäureausscheidung mit spezieller Berücksichtigung der Chinasäure etc. Inaug.-Diss. Breslau 1900.

36. K. Levison, Ueber den Einfluß einiger Medikamente auf Harnsäureausscheidung und Leukozytenzahl. Inaug.-Diss. Bonn 1897.
37. F. C. Wolff, Ueber den Einfluß von nukleinreicher Nahrung und Acidum tannicum auf die Harnsäureausscheidung beim Menschen. Inaug.-Diss. Bonn 1898.
38. W. Weintraud, Ueber den Abbau des Nukleins im Stoffwechsel. Kongr. i. Med. **1900**. 232.
39. E. Tauber, Beiträge zur Kenntnis über das Verhalten des Phenols im tierischen Organismus. Zt. phys. Ch. **2**. 366. 1878.
40. Fr. Schaffer, Ueber die Ausscheidung des dem Tierkörper zugeführten Phenols. Journ. prakt. Chem. **18**. 282. 1878.
41. O. Mugdan, Ueber die Giftigkeit des Kreolins und seinen Einfluß auf den Stoffwechsel. Virch. Arch. **120**. 131. 1890.
42. L. Helmers, Ueber den Einfluß des Ichthyols auf den Stoffwechsel. Virch. Arch. **135**. H. 1. 1894.

XI. Koffein.

Die im Kaffee und Tee enthaltenen Purinderivate wirken bekanntlich, individuell verschieden, erregend auf gewisse namentlich auch motorische Zentren. Daß bei den Kaffee- und Teedosen, die wir im täglichen Leben zu uns nehmen, eine davon unabhängige direkte Stoffwechselwirkung beim Menschen nicht nachweisbar ist, geht aus unpublizierten Untersuchungen von Magnus-Levy (1) (Zuntz-Geppert'sche Methode) hervor, die hier ihre Stelle finden sollen:

		Normal-Nüchternwert 1 Std.	Kaffeewirkung Stunden 1	2	3	4
1. 500 ccm Kaffee	O_2 ccm p. Min.	258,2	242,3	248,9	247	—
aus 15 g Bohnen	R.-Q.	0,864	0,814	0,847	0,804	—
	% Aenderung		— 6	— 3	— 4	—
2. 640 ccm Kaffee	O_2 ccm p. Min.	257,4	264,7	260,6	266,3	—
aus 20 g Bohnen	R.-Q.	0,77	0,719	0,728	0,711	—
	% Aenderung		+ 3	+ 1	+ 4	—
3. 350 ccm Kaffee	O_2 ccm p. Min.	233,8	251,5	—	247,8	259,4
aus 25 g Bohnen	R.-Q.	0,725	0,744	—	0,750	0,749
	% Aenderung		+ 8	—	+ 6	+ 11

Die leichte Steigerung im dritten Versuch erklärt sich zwanglos aus den Begleiterscheinungen: gesteigerte Erregung, voller, kräftiger Puls, sehr warme Haut.

Das Gleiche beobachtete E. Speck (2) in einem Selbstversuch.

Auch beim Kaninchen beobachtete W. Heerlein (3) nach großen Dosen von Koffein starke Erregung, die sich in leichter Steigerung des O_2-Verbrauchs und der CO_2-Ausfuhr bekundete.

So wenig wie der respiratorische ist der Eiweißstoffwechsel spezifisch geändert, wie aus den schönen Versuchen von C. Voit (4) am Menschen und Hund im Stickstoffgleichgewicht und beim Hungerhund hervorgeht

(Kaffeeaufguß). Das Gleiche ergaben auch spätere Versuche am Menschen von M. Krüger und T. Schmid (5) mit Koffein, am Hund von S. Ottolenghi und Fubini (6), sowie Ribaut (7). Nach toxischen Dosen fand H. Ribaut beim Hund eine mäßige Steigerung der N-Ausscheidung.

Beim Kaninchen tritt oft gleichzeitig mit der Diurese Zucker im Harn auf [C. Jacobj (8)]. Ursache ist Hyperglykämie [P. F. Richter (9), U. Rose (10)]. Rose glaubt außer der Hyperglykämie noch eine spezifische Beeinflussung der Niere für die Zuckerausscheidung verantwortlich machen zu sollen, da er sowohl nach Koffein als nach operativen Eingriffen öfters Hyperglykämie beobachtete, die aber nach Koffein weit öfter zu Glykosurie führte als nach den chirurgischen Eingriffen.

Passagere Aenderungen der Ausscheidung verschiedener anderer Stoffe hängen von der diuretischen Wirkung der Purinkörper ab und haben nichts mit deren Stoffwechselwirkung zu tun [vergl. W. v. Schröder (11), O. Loewi (12), H. Dreser (13), K. Katsuyama (14)].

Literatur.

1. A. Magnus-Levy, Briefliche Mitteilung.
2. E. Speck, Physiologie des menschlichen Atmens. Leipzig. 1892.
3. W. Heerlein, Das Koffein und das Kaffeedestillat in ihrer Beziehung zum Stoffwechsel. Pflüger's Arch. **52**. 165. 1892.
4. C. v. Voit, Untersuchungen über den Einfluß des Kochsalzes des Kaffees und der Muskelbewegungen auf den Stoffwechsel. München 1860.
5. M. Krüger u. T. Schmid, Der Einfluß des Koffein und Theobromin auf die Ausscheidung der Purinkörper im Harn. Zt. phys. Ch. **32**. 104. 1901.
6. S. Ottolenghi u. Fubini, Einfluß des Koffeins und des Kaffeeaufgusses auf die tägliche Harnstoffausscheidung beim Menschen. Giorn. della r. acc. di Torino. **45**. 570. 1882.
7. H. Ribaut, Influence de la caféine sur l'excrétion azotée. C. rend. soc. biol. **53**. 393. 1901.
8. C. Jacobj, Ueber künstlichen Nierendiabetes. Experim. Arch. **35**. 213. 1895.
9. P. F. Richter, Diuretica und Glykosurie. Zt. klin. M. **35**. 463. 1898.
10. U. Rose, Der Blutzuckergehalt des Kaninchens, seine Erhöhung durch Aderlaß etc. Experim. Arch. **50**. 15. 1903.
11. W. v. Schröder, Ueber die Wirkung des Koffeins als Diureticum. Experim. Arch. **22**. 39. 1887.
12. O. Loewi, Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunktion. Experim. Arch. **48**. 410. 1902.
13. H. Dreser, Versuche über Theocindiurese am gesunden Menschen. B. klin. W. **1903**. 953.
14. K. Katsuyama, Ueber den Einfluß des Thein auf die Ausscheidung von Alkalien im Harn. Zt. phys. Ch. **28**. 587. 1899 und Ueber den Einfluß einiger harntreibender Mittel auf die Ausscheidung von Alkalien im Harn. Zt. phys. Ch. **32**. 235. 1901.

XII. Kokain.

Auch das Kokain ist bekanntlich ein Erregungsmittel für das Zentralnervensystem. Untersuchungen über die durch dies Agens hervorgerufenen

Stoffwechseländerungen scheinen aber trotz ihrer Unvollständigkeit darauf hinzuweisen, daß ihm eine von der erregenden ganz unabhängige eigenartige Stoffwechselwirkung zukommt.

Sowohl R. Fleischer (1) wie L. Maestro (2) fanden bei hungernden Hunden und solchen im Stickstoffgleichgewicht, bei ein- wie mehrtägiger Darreichung von Kokain trotz gleichzeitiger deutlicher Erregung der Tiere eine sehr beträchtliche Abnahme des Stickstoffs im Harn. Die gleichzeitige Abnahme der Diurese war weder intensiv noch regelmäßig genug um entfernt die Erscheinung aufzuklären.

L. Bonanni (3) fand ferner eine beträchtliche absolute Zunahme des neutralen Schwefels (allerdings auch eine solche des Gesamtschwefels), Abnahme des Vermögens, eingeführtes Benzol zu oxydieren und Phenolschwefelsäure zu bilden.

T. Araki (4) fand bei Kaninchen nach größeren Gaben Zucker und Milchsäure im Harn, einen Befund, den er auf Sauerstoffmangel infolge ungenügender Atmung zurückführt (?).

Nach Fleischer kann man eventuell aus seinen Versuchen auch geringere Zuckerausscheidung nach Phloridzinbehandlung (Folge des herabgesetzten Eiweißumsatzes?) herauslesen.

Weitere Untersuchungen müssen über die Natur der Wirkung aufklären.

Literatur.

1. R. Fleischer, Ueber die Einwirkung des Kokains auf das Nervensystem und den Stoffwechsel. D. Arch. Med. **42**. 82. 1888.
2. L. Maestro, Die Veränderungen des Reduktionsvermögens des Harns bei experimenteller Kokainvergiftung. Lo sperimentale. **58**. 599. 1904.
3. L. Bonanni, Die Vorgänge der Oxydation und Synthese bei chronischer Vergiftung mit salzsaurem Kokain. Boll. d. r. acc. di Roma. **1900**. 26. Zit. nach Maly Tch. **30**. 570. 1900.
4. T. Araki, Ueber die Bildung von Milchsäure und Glykose bei Sauerstoffmangel. Zt. phys. Ch. **15**. 548. 1891.

XIII. Pilokarpin.

Da Pilokarpin die Drüsentätigkeit stark anregt, hoffte man durch seine Anwendung etwas über Art und Umfang der dabei stattfindenden Umsetzungen zu erfahren.

O. Frank und Fr. Voit (1) fanden in sehr eleganten Versuchen folgendes Verhalten der CO_2-Ausscheidung beim Hund (modifizierter Pettenkofer-Apparat):

Stunde . . .	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.
Temperatur .	38,35	38,70	38,92	38,98	39,07	38,42	38,74	**38,96**	**39,16**
CO_2 ccm . .	15,67	17,35	17,44	17,58	17,26	16,27	17,7	**19,20**	**17,69**
Pilokarpin . .	—	—	—	—	—	—	—	0,015 g	0,015 g
Speichelmenge	—	—	—	—	—	—	—	80 ccm	42 ccm

Die vor der Anwendung des Pilokarpin äußerst gleichmäßige CO_2-Ausscheidung stieg in der Stunde nach der ersten Pilokarpindosis mächtig an; da sie aber in der zweiten Stunde wieder auf den früheren Wert herabging, obwohl die Speichelsekretion noch sehr energisch war, ist doch wohl fraglich, ob die CO_2-Vermehrung Folge der Drüsenarbeit, und nicht vielmehr gesteigerter Arbeit glattmuskliger Organe des Darmes etc. ist, die nach pharmakologischen Erfahrungen wesentlich früher aufhört als die Speichelsekretion.

Ueber die Beeinflussung des Eiweißumsatzes existiert eine eingehende Untersuchung von S. Eichelberg (2). Er bleibt zunächst unverändert und zwar sowohl beim Menschen wie beim Hund im Hunger und im Stickstoffgleichgewicht. Dann aber tritt höchst auffälligerweise am 2., 3. oder 4. Tag nach der Pilokarpindarreichung, und zwar nur beim Hund, eine mächtige Steigerung der Ausscheidung ein. Beispiel:

Versuch am Hungerhund.

Tag	Harnmenge	Harn-N	Harn-P_2O_5	$N:P_2O_5$	Gewicht kg	Bemerkungen
1.	120	1,86	0,34	5,4	7,3	—
2.	130	1,33	0,39	3,4	7,15	—
3.	110	1,34	0,36	3,7	7,0	—
4.	205	1,04	0,36	2,9	6,85	—
5.	220	1,26	0,21	6,1	6,75	15 mg Pilokarpin
6.	450	1,26	0,33	3,8	6,0	—
7.	1080	**3,02**	0,61	4,5	6,2	—
8.	350	**9,99**	0,46	**22,0**	6,125	—
9.	200	1,47	0,35	4,2	6,11	—
10.	85	1,27	—	—	6,05	—

Hier betrug die Steigerung des N an den Nachtagen 500%, in einem anderen Versuch am Hund im N-Gleichgewicht 25%. Auch die Ausscheidung der Phosphorsäure steigt, aber bei weitem nicht in dem Maße wie die des Stickstoffs.

Die Ursache der nachträglichen enormen Steigerung ist nicht ohne weiteres zu verstehen. Möglicherweise ist sie auf eine sofort unter dem Einfluß des Giftes erfolgende Spaltung von Drüsengewebe zu beziehen, die aber erst später bis zu den ausscheidbaren Endprodukten fortschreitet. Von der gesteigerten Diurese ist sie offenbar unabhängig, da die Maxima zeitlich nicht zusammenfallen.

Gibt man vor Pilokarpin Atropin (Eichelberg), so bleibt mit den Symptomen der Pilokarpinwirkung auch die N-Steigerung aus. Dies ist auch der Fall, wenn man am Pilokarpintag reichlich Kohlenhydrat (Stärke) zuführt. Offenbar wird dadurch eine Resynthese der Eiweißspaltprodukte ermöglicht. Aus dem gleichen Grund ist wohl auch der Eiweißzerfall beim gefütterten Tier wesentlich geringer.

Nach M. Doyon und Kareff (3) führt Pilokarpin (Riesengaben von

0,1—0,2 g beim Hund) zu einer starken Glykogenabnahme der Leber einmal von 4,58 % zu 1,2 % (in 30 Min.?), ein andermal von 1,6 % zu 0 mit konsekutiver Hyperglykämie (von 0,08 auf 0,164 %), die aber offenbar nicht ausreichte um Glykosurie hervorzurufen.

XIV. Atropin.

Der Eiweißumsatz ist von S. Eichelberg (2) untersucht. Es stellte sich heraus, daß beim hungernden Huhn einmalige kleine Gaben ohne Einfluß sind, große den Eiweißumsatz steigern. Beim hungernden und gefütterten Hund tritt nach 2 mg keine Aenderung ein, während 10 mg ähnlich wie Pilokarpin eine nachträgliche, beträchtliche Mehrausscheidung von N ohne eine entsprechende Steigerung der Phosphorsäure bewirken.

Ganz anders verliefen Versuche von de Stella (4). Dieser untersuchte den Einfluß längere Zeit fortgesetzter Injektionen oder auch Instillationen von 1 mg Skopolamin auf die Ausscheidung von Wasser, Harnstoff (nach Depaire?), Chlorid und Phosphat bei 2 Kaninchen und 2 Hunden. In sämtlichen Versuchen nahmen die Ausscheidungen in der 7 tägigen Periode stark ab. Die folgende Tabelle zeigt die Einzelheiten:

Tier	Gewicht	Abnahme in Prozent gegenüber der Vorperiode			
	kg	Stickstoff	Chloride	Phosphate	Harnmenge
Kaninchen	2,3	27	39	38	28
"	2,3	15	15	28	17
Hund	2,5	20	28	16	19
"	4,0	23	15	10	6

So übereinstimmend die Ergebnisse sind, so mahnt doch Verschiedenes zur Vorsicht bei ihrer Verwertung; einmal ist es sehr auffällig, daß die Kaninchen bei einem aus 200 g Rüben und 50 g Hafer zusammengesetzten Futter täglich bis soviel wie 0,48 g Phosphat im Harn ausschieden. Ferner ist, abgesehen von den Schwierigkeiten, die die Durchführung eines exakten Stoffwechselversuchs bei Hunden von 2,5 und 4 kg bietet, nicht recht zu verstehen, wie diese normaliter im Durchschnitt pro Tag bei einer Aufnahme von 200 ccm Milch und 150 g Brot mithin von ca. 4,2 g N nur 1,6 N im Harn ausscheiden konnten! So intensiv ist doch der N-Ansatz gewöhnlich auch nicht bei wachsenden Tieren.

In einem Fall von akuter Atropinvergiftung wurde Glykosurie beobachtet und nach ihrem Schwinden ließ sie sich leicht alimentär wieder erzeugen [F. Raphael (5)]. Auch bei Vergiftung von Kaninchen mit allerdings riesigen Atropindosen (zwischen 0,5 und 1 g!) trat unter 5 Fällen 4 mal Zucker in den Harn über.

Literatur.

1. O. Frank u. Fr. Voit, Die Wirkung von Pilokarpin auf die Zersetzungen im tierischen Organismus. Zt. Biol. **44**. 111. 1903.

2. S. Eichelberg, Ueber den Einfluß der Drüsengifte Atropin und Pilokarpin auf den Stoffwechsel etc. Inaug.-Diss. Marburg 1903.
3. M. Doyon u. Kareff, C. rend. soc. biol. 56. 591. 1904.
4. de Stella, Etude pharmacodynamique de la scopolamine et de l'hyoscine. Arch. de pharmacodyn. 3. 381. 1897.
5. F. Raphael, Glykosurie bei Atropinvergiftung. D. med. W. 1899. 451.

XV. Kurare.

Die Feststellung des Einflusses des Kurare auf die Zersetzungen ist mehrfach Gegenstand der Untersuchung gewesen einmal, weil das Gift eines der meist benutzten in der Pharmakologie ist ferner weil es von Bedeutung ist, zu entscheiden, ob ein Unterschied in der Zersetzung kurarisierter und sonst ruhig gestellter Tiere existiert. An dieser Stelle werden nur die von der Atemlähmung unabhängigen Aenderungen besprochen.

A. Röhrig und N. Zuntz (1) sowie Zuntz (2) fanden mittels guter Methodik bei einem Kaninchen unter dem Einfluß von Kurare einen Abfall des O_2-Verbrauchs und der CO_2-Ausfuhr um ca. 50 %. E. Pflüger (3) berechnete ebenfalls aus dem Vergleich der Ausscheidung normaler und kurarisierter Tiere eine starke Abnahme der Zersetzung (um ca. 35 %). Zu einem ganz anderen Ergebnis führten in neuerer Zeit sehr exakte Versuche von O. Frank und Fr. Voit (5) und Frank und v. Gebhard (4) an Hunden. Der Unterschied gegenüber der Versuchsanordnung der früheren Autoren bestand im wesentlichen darin, daß den Tieren (Hunden), die im aufgebundenen Zustand bei künstlicher Atmung besonders auch unter dem Einfluß des die Wärmeabgabe offenbar steigernden Kurare sich stark abkühlen, während des Versuches von außen soviel Wärme zugeführt wurde, daß sie sich annähernd auf ihrer Normaltemperatur hielten. Es zeigte sich nun in diesen Versuchen folgendes: war einmal durch eine bestimmte Kuraredose die Muskulatur funktionell ausgeschaltet, so übte Steigerung der Dose keinen Einfluß mehr auf die Zersetzung aus. Die CO_2-Ausscheidung blieb dann Stunden und Stunden gleichmäßig.[1]) Nur so große Dosen, die den Blutdruck senken, führten zu einem Abfall der CO_2-Ausscheidung, offenbar infolge dieser Blutdrucksenkung mit ihren z. T. noch unbekannten Konsequenzen (vergl. Frank und Voit loc. cit. S. 338 ff.).

Weitaus das wesentlichste Ergebnis dieser Versuche ist, daß die Zersetzungen ein- und desselben Tieres im Ruhezustand (nicht aufgebunden) und im Stadium völliger Kurarisierung (aufgebunden) annähernd die gleichen sind. Zur Illustration diene die folgende Tabelle:

1) Ferner zeigte sich dabei, daß schwache Zuckungen keine nennenswert größere CO_2-Ausscheidung bewirken als völlige Muskelruhe.

		Normal		Kurare	
Vers.-No.	Umgebungs-temp.	Kohlensäure korrig. p. St. ccm	Körper-temp.	Kohlensäure p. St. ccm	Körper-temp.
11	20,2	13,0	38,45	14,41	38,44
7	19,8	12,43	38,7	12,11	38,8
3	18,3	12,65	—	13,10	38,16
16	18,5	12,95	39—38,4	13,66	38,95
5	18,3	10,40	38,6	10,45	38,72
Mittel		12,29		12,73	

Die Kohlensäureausscheidung war also in keinem einzigen Fall bei den kurarisierten Tieren geringer als bei den normalen. Eher sogar liegen die Werte der kurarisierten Tiere etwas höher (Erklärung s. u.) Man könnte versucht sein, aus diesem Ergebnis den physiologisch bedeutsamen Schluß zu ziehen, daß der zentral bedingte Muskeltonus eines normalen ruhenden Tieres keines größeren Energieaufwandes bedarf, als der rein periphere Muskeltonus d. h. der nach völligem Wegfall zentraler Impulse verbleibende. Diese Annahme ist aber kaum angängig: erstlich widerspricht ihr bis zu einem gewissen Grade die Tatsache des Brondgeest'schen Reflexes (Verlängerung des Muskels nach Nervendurchschneidung). Ferner läßt sich der Frank-Voit'sche Versuch wohl in dem Sinne deuten, daß die Abschneidung zentraler Impulse vom Muskel dessen Verbrennung herabsetzt, dieser Ausfall aber überkompensiert wird durch die — übrigens unzureichende, (sonst würde beim aufgebundenen kurarisierten Tiere die Temperatur nicht sinken) — Mehrbildung von Wärme zum Ausgleich der gesteigerten Wärmeabgabe. Dieser Anteil mag wesentlich mehr betragen als dem Ueberschuß über die CO_2-Produktion des normalen ruhenden Tieres entspricht.

So wenig wie die Kohlensäureausscheidung ist die des Stickstoffs, als Maß des Eiweißumsatzes, quantitativ verändert. Es findet nur eine zeitliche Verschiebung der Ausscheidung statt, derart, daß während der Kurarisierung, wohl infolge Veränderung der Ausscheidungsprozesse, weniger Stickstoff im Harn erscheint. Dies Minus wird aber nachträglich völlig ausgeglichen (v. Voit, Frank und v. Gebhard).

Literatur.

1. A. Röhrig u. N. Zuntz, Zur Theorie der Wärmeregulation und der Balneotherapie. Pflüger's Arch. **4**. 57. 1871.
2. N. Zuntz, Ueber den Einfluß der Kurarevergiftung auf den tierischen Stoffwechsel. Pflüger's Arch. **12**. 522. 1876.
3. E. Pflüger, Wärme und Oxydation der lebenden Materie. Pflüger's Arch. **18**. 247. 1879.
4. O. Frank u. v. Gebhard, Die Wirkung von Kurare auf die Ausscheidungen der Kohlensäure und des Stickstoffs. Zt. Biol. **43**. 117. 1902.
5. O. Frank u. Fr. Voit, Der Ablauf der Zersetzungen im tierischen Organismus bei der Ausschaltung der Muskeln durch Kurare. Zt. Biol. **42**. 309. 1901.
6. C. v. Voit, Ueber die Wirkung der Temperatur der umgebenden Luft auf die Zersetzungen im Organismus der Warmblüter. Zt. Biol. **14**. 57. 1878.

XVI. Adrenalin.

F. Blum (1 und 3) entdeckte, daß die subkutane Injektion von Nebennierensaft Glykosurie erzeugt. Es wurde dann später vielfach gezeigt, daß die glykosurieerzeugende Wirkung dem blutdrucksteigernden Bestandteil der Nebenniere, dem Adrenalin, zukommt. Es scheint aber die Glykosurie nicht mit der Blutdrucksteigerung in kausalem Zusammenhang zu stehen. Während nämlich letztere nach dem Ergebnis zahlloser Experimente im wesentlichen nur nach intravenöser Applikation zur Beobachtung gelangt, läßt sich Zucker nach den Angaben der Mehrzahl der Autoren nur bei subkutaner bzw. intraperitonealer Anwendung von Adrenalin in den Harn treiben. Es muß dahingestellt bleiben, wie es kommt, daß manche Autoren [E. Aronsohn (11), R. Lépine et Boulud (14) und M. Loeper et Crouzon (8)] auch bei intravenöser Injektion Glykosurie beobachteten, da auch nach den Erfahrungen des Verf. die Differenz in der Wirkung intravenöser und subkutaner Gaben geradezu als Vorlesungsexperiment sich demonstrieren läßt.

Ueber den Einfluß der Ernährung auf das Zustandekommen der Glykosurie ist soviel festgestellt, daß die Glykosurie um so reichlicher ist je besser ernährt die Tiere sind. Daß sie auch bei Hungertieren eintreten kann, ist zweifellos (Blum, Noel Paton). Nicht aber, daß sie bei glykogenfreien Tieren noch eintritt; dies wird von Noel Paton (6) behauptet, der sie nach vorgängiger Phloridzinbehandlung noch erhielt. Verf. dagegen hat in unpublizierten Versuchen festgestellt, daß bei Kombination von Hunger und Phlorhizin, nachdem die letzte Phlorhizinzuckerspur verschwunden war, Adrenalin keinen Zucker mehr in den Harn trieb.

P.F.Richter (10), Aronsohn (11) und A.Ellinger (12) untersuchten den Einfluß von infektiöser und Gehirnstichhyperthermie auf den Verlauf der Glykosurie. Richter fand, daß die Glykosurie unterdrückt wird durch die infektiöse, unbeeinflußt bleibt durch die Gehirnstichhyperthermie. Aronsohn kam zu dem entgegengesetzten Schluß: der Gehirnstich hindere das Zustandekommen der Glykosurie. Ellinger und Seelig konnten letzteres nicht bestätigen, fanden vielmehr nur, daß die Glykosurie nach Gehirnstich viel geringer ist als sonst (auch für die Versuche Richter's trifft dies zu) und daß der von Richter behauptete Einfluß der infektiösen Hyperthermie wahrscheinlich Folge einer Nierenläsion sei, deren die Größe der Zuckerausscheidung herabsetzende Wirkung Ellinger und Seelig in besonderen Versuchen feststellten.

Nächste Ursache der Glykosurie ist Hyperglykämie [L. Metzger (4), G. Zülzer (5), D. Noel Paton (2), C. H. Vosburgh und Richards (7), Löper et Crouzon (8)]. Sie tritt auch nach vorgängiger Nierenexstirpation auf [Metzger (4)]. Die Hyperglykämie ihrerseits ist bedingt durch Schwund des Leberglykogens [M. Doyon und Kareff (9)] und seine Ueberführung in Zucker [Vosburgh und Richards (7)].

Ueber die Beziehungen der Adrenalinglykosurie zum Pankreas liegt folgendes vor: C. A. Herter und Wakeman (13) wollen bei Bepinselung speziell des Pankreas besonders rasch und stark Glykosurie beobachtet haben. Lépine und Boulud (14) riefen bei einem bis dahin zuckerfreien, pankreaslosen (?) Hund rasch Glykosurie hervor und Noel Paton (2) trieb bei bis dahin zuckerfreien Enten durch Adrenalininjektion Zucker in den Harn.

Ueber andere Stoffwechselwirkungen des Adrenalins ist wenig bekannt. Der Eiweißumsatz wird anscheinend weder bei Hunden (Blum) noch bei Vögeln (Noel Paton) quantitativ verändert. Bei letzteren soll die Ammoniakausscheidung auf Kosten der der Harnsäure etwas gesteigert sein.

Literatur.

1. F. Blum, Ueber Nebennierendiabetes. D. Arch. Med. **71**. 146. 1901.
2. D. Noel Paton, Ueber die Natur der Adrenalinglykosurie. Journ. of Phys. **29**. 286. 1904.
3. F. Blum, Weitere Mitteilungen zur Lehre vom Nebennierendiabetes. Pflüger's Arch. **90**. 617. 1902.
4. L. Metzger, Zur Lehre vom Nebennierendiabetes. M. med. W. **1902**. 478.
5. G. Zülzer, Zur Frage des Nebennierendiabetes. B. klin. W. **1901**. 1209.
6. D. Noel Paton, Die Wirkung des Adrenalins auf Zucker- und Stickstoffausscheidung im Harn der Vögel. Journ. of Phys. **32**. 59. 1904.
7. C. H. Vosburgh u. Richards, Experimentalstudien über Zuckergehalt und extravaskuläre Koagulationszeit des Blutes nach Anwendung von Adrenalin. Am. journ. phys. **9**. 35. 1904.
8. M. Löper u. Crouzon, Die Wirkung des Adrenalins auf das Blut. Arch. exp. méd. **16**. 83. 1904.
9. M. Doyon u. Kareff, Ueber die Wirkung von Adrenalin auf das Glykogen der Leber. C. r. soc. biol. **56**. 66. 1904.
10. P. F. Richter, Fieber und Zuckerausscheidung. B. klin. W. **1903**. 841.
11. E. Aronsohn, Die Zuckerausscheidung nach Adrenalininjektion und ihre Beeinflussung durch künstlich erzeugtes Fieber. Virch. Arch. **174**. 383. 1903.
12. A. Ellinger u. A. Seelig, Der Einfluß von Fieber, Infektion und Nierenschädigungen auf die Suprareninglykosurie. M. med. W. **1905**. Nr. 11.
13. C. A. Herter u. Wakeman, Ueber Adrenalinglykosurie und verwandte durch die Wirkung reduzierender Substanzen und anderer Gifte auf die Pankreaszellen hervorgerufene experimentelle Glykosurien. Virch. Arch. **169**. 479. 1902.
14. R. Lépine et Boulud, Ueber Adrenalinglykosurie bei Hunden nach Pankreasexstirpation. Bull. de la soc. méd. d. Lyon. **1903**. 62.

XVII. Phlorhizin.[1]

Im Vordergrund der Erscheinungen steht die Glykosurie. Der Zuckerverlust muß natürlich sekundäre Wirkungen auf den Stoffwechsel üben.

---

1) Der Name leitet sich ab aus *φλωρός* Rinde und *ῥίζα* Wurzel. Richtiger als Phlorhizin ist vielleicht die Schreibweise Phlorrhizin. Völlig unangängig ist dagegen die sehr häufig geübte Schreibweise Phlorhidzin; das griechische ζ entspricht einem einfachen z aber nicht einem dz.

Es ist rationell, diese vorweg zu besprechen, um dergestalt zu erfahren, ob das Phlorhizin außerdem vom Zuckerverlust unabhängige Störungen setzt.

A. Das Verhalten des Blutzuckers.

Bereits der Entdecker der Phlorhizinglykosurie, J. von Mering (1), stellte fest, daß der Blutzuckergehalt während der Glykosurie nicht wie bei sämtlichen sonst bekannten Glykosurien gesteigert sondern unverändert oder auch herabgesetzt ist (Werte zwischen 0,077 und 0,09 %). Die Beobachtung wurde vielfach bestätigt, so von O. Minkowski (2), P. A. Levene (3), v. Czyhlarz (4) und W. Schlesinger sowie Pavy, Brodie u. Siau (5) beim Hund, von F. Lewandowsky (7) beim Kaninchen. Unbestritten blieb allerdings diese Feststellung nicht, vielmehr geben Coolen (6) (Kaninchen), Pavy (8) (Katze) sowie Biedl und Kolisch (9) an, Hyperglykämie gefunden zu haben. Coolen's Resultat erklärt sich, wie bereits Zuntz (10) bemerkte, wohl daraus, daß er den Tieren Blut entzog in einer Menge, die genügt, ihrerseits den Zuckergehalt in die Höhe zu treiben [vergl. F. Lewandowsky (7), F. Schenck (65) und U. Rose (11)]. Pavy, der in seinen überaus sorgfältigen Versuchen übrigens nur eine sehr geringe Vermehrung, von 0,08 auf 0,149 %, feststellte, scheint später selbst davon abgekommen zu sein, die Blutzuckererhöhung als Ursache der Glykosurie zu betrachten; sagt er doch „Phlorhizin glycosuria is unaccompanied by any notable hyperglycämia“ (5). Möglicherweise war die leichte Steigerung durch Fesselung der Katzen bedingt. Biedl und Kolisch schließlich machten auch große Blutentziehungen. Sie geben zwar an, dies treffe nur für eine Reihe derjenigen Fälle zu, in denen sie hohe Blutzuckerwerte fanden, doch fehlen sämtliche Belege, da der vor 6 Jahren erfolgten vorläufigen Mitteilung keinerlei genaue Angaben mehr folgten.

So haben wir als völlig gesicherte Tatsache zu betrachten, daß die Phlorhizinglykosurie nicht mit Vermehrung des Blutzuckers einhergeht, mindestens nie mit einer solchen, die ursächlich für den Zuckerübertritt in den Harn in betracht kommen könnte. Meist besteht sogar eine geringe Hypoglykämie[1]).

B. Die nächste Ursache der Glykosurie.

Da der Zuckergehalt des Blutes die Schwelle, bis zu welcher der Harn zuckerfrei bleibt, bei der Phlorhizinvergiftung nicht überschreitet, schloß bereits von Mering, der Angriffspunkt des Glykosids müsse die Niere sein. Wenn dem so ist und das Phlorhizin nur auf die Nieren wirkt, dürfte nach deren Exstirpation so wenig wie beim normalen Tier der Blutzucker ansteigen. In der Tat haben Experimente von Minkowski (2) diese Voraussetzung bestätigt: der Blutzuckergehalt des phlorhizinvergifteten

1) Auf welche möglichen Versuchsfehler man bei Verwertung der Ergebnisse von Blutzuckerbestimmungen zu achten hat, das zeigen die sehr sorgfältigen Untersuchungen von F. Lewandowsky (7) und Rose (11), deren Erfahrungen jeder über diesen Gegenstand arbeitende Forscher sich zu eigen machen sollte.

Tieres nach Nierenexstirpation blieb völlig unverändert im Gegensatz zu dem pankreasloser Tiere nach dem gleichen Eingriff. Aehnliche Versuche von Schabad (12), Levene (64), Uschinski (13), Schlesinger und Czyhlarz, Lewandowsky (7), Pavy, Brodie und Siau (5) ergaben das Gleiche.

Auf andere Weise wird die Unabhängigkeit der Glykosurie von etwaiger Hyperglykämie durch die Tatsache bewiesen, daß Vögel, die auf Hyperglykämie meist gar nicht mit Glykosurie antworten [W. Kausch (14)], nach Phlorhizineinfuhr regelmäßig Zucker ausscheiden [Thiel (15)]. Die besondere Beteiligung der Niere bewies dann in sehr origineller Weise N. Zuntz (10). Er beobachtete nämlich nach Injektion von Phlorhizin in die Nierenarterie einer Seite, daß im Harn dieser der Zucker zuerst auftrat. Auch Versuche an der isolierten Niere wurden angestellt. In der Tat fanden Brodie, Pavy und Siau nach Durchströmung der Hundeniere etwas Zucker im Harn (ob dieser bereits vor dem Phlorhizinzusatz da war, läßt sich aus dem Protokoll nicht ersehen; diese Skepsis ist am Platze, da Charlier (16) bei Nierendurchblutung regelmäßig geringfügige Zuckerausscheidung im Harn (?) beobachtet haben will, die nach Phlorhizinzusatz zur Durchblutungsflüssigkeit sich nicht steigerte). Neuerdings fand Brodie (17) sogar Zucker im Harn einer mit Ringer-Lösung unter Phlorhizinzusatz durchspülten Froschniere.

Die Beweiskraft der Gesamtheit dieser Erfahrungen wird nicht geschwächt durch Beobachtungen von Levene und Biedl u. Kolisch, wonach im Blut der Nierenvene eine, übrigens kaum außerhalb der Fehlergrenzen der angewandten Bestimmungsmethoden liegende, minimale Menge Zucker mehr gefunden wurde, als in dem der Arterie; denn erstens kann in diesen Versuchen ein im Verhältnis zu dem des Zuckers größerer Verlust an Wasser stattgefunden haben — vergleichende Trockenbestimmungen wurden nicht ausgeführt —, ferner bedeutet die gleichzeitige Störung von Zu- und Abfluß bei einem gegen Aenderungen der Blutversorgung so überaus empfindlichen Organ wie der Niere einen pathologischen Eingriff.

C. Wesen der Nierenwirkung des Phlorhizins.

Da der Blutzucker nicht erhöht ist, liegt zur Erklärung der Glykosurie die Annahme am nächsten, daß die Niere unter dem Einfluß von Phlorhizin für den normalen Blutzucker durchlässig wird. So leicht das gesagt ist, so schwer ist es, sich über das „wie“ eine befriedigende Vorstellung zu machen. Minkowski (2) gedachte s. Z. der Möglichkeit, in der Niere werde Phlorhizin in Phloretin und Phlorose gespalten, letztere werde ausgeschieden, ersteres kehre ins Blut zurück, binde sich mit dem Blutzucker, die Verbindung werde abermals gespalten und so fort, bis allmählich alles Phloretin auch ausgeschieden oder auch zerstört sei. Demnach käme der Niere die Fähigkeit einer Glykosidspaltung zu. Daran könnte um so eher gedacht werden, als die Niere ja ein „Histozym“ [Schmiedeberg (18), Minkowski (19)] enthält, das z. B. Hippur-

säure spaltet. In der Tat will Charlier (16) gefunden haben, daß die Niere des Pferdes Phlorhizin spalte. Der Extrakt der Nieren anderer Tiere erwies sich als völlig unwirksam[1]) [vergl. auch ähnliche Versuche von Brodie, Pavy und Siau (5)], womit freilich gegen Minkowski's Theorie nichts besagt ist, da ja möglicherweise die Fähigkeit zur Spaltung in diesem Fall an das Leben der Nierenzellen geknüpft ist. Dagegen könnte man gegen die Richtigkeit der eben diskutierten Theorie die Tatsache anführen, daß Phloretin wesentlich schwächer wirkt als Phlorhizin [v. Mering, G. Lusk (20), O. Loewi (21)].

Nach der jüngsten Theorie betreffend das Wesen der Nierenwirkung des Phlorhizins erlangt die Niere durch letzteres die Fähigkeit, den normaliter gebundenen und so nicht ausscheidbaren Blutzucker aus seiner Bindung zu lösen und so der Ausscheidung zugänglich zu machen. [Zur Aufstellung dieser Theorie gelangten auf völlig verschiedenen Wegen und unabhängig von einander O. Loewi (22) und Pavy, Brodie und Siau (5)]. Daß der Blutzucker normaliter gebunden sei, schloß O. Loewi daraus, daß seine Ausscheidung bei Phlorhizinglykosurie durch Diurese nicht gesteigert wird, anders als bei Infusion von Traubenzucker im Blut. Näher auf die Einzelheiten einzugehen, liegt außerhalb des Rahmens dieser Darstellung. Der Nachweis, daß Blut durch Dialysierenlassen gegen eiweißfreie [Schenck (24)] oder eiweißhaltige [Asher (23)] Flüssigkeit zuckerfrei gemacht werden kann, ist kein Beweis gegen die Möglichkeit einer Bindung des Zuckers in der Norm; denn das herausgenommene, zur Untersuchung gelangende Blut ist wesentlich verändert, z. B. fibrinfrei und sauer [Zuntz (25), H. Winternitz (26) u. a.]. Zudem ist wahrscheinlich ein kleiner Teil des Blutzuckers entsprechend einem Gleichgewichtszustand auch in der Norm frei. Wird dieser entfernt, so wird das Gleichgewicht geändert, anderer Zucker rückt aus der Bindung nach und so fort bis zur Wiederherstellung des Gleichgewichts.

Nach Brodie's, Pavy's und Siau's ergebnisreicher Untersuchung ist aber mit dieser Wirkung die des Phlorhizins nicht erschöpft. Sie glauben vielmehr, daß unter dem Einfluß von Phlorhizin nicht nur aus den Verbindungen des Blutes, deren Zuckergehalt unseren gewöhnlichen Bestimmungsmethoden zugänglich ist, Zucker gebildet wird, sondern auch noch auf anderem Wege. Diese Annahme ist so neu und so prinzipiell wichtig, daß es notwendig ist, ihre experimentellen Unterlagen zu prüfen: Nach Abbindung der Eingeweide inklusive Leber wurde der Blutzucker bestimmt, dann Phlorhizin injiziert und nach geraumer Zeit (einige Stunden), am Ende des Versuches, der Blutzucker wieder bestimmt. Diese zweite Bestimmung ergab nun gegenüber dem anfänglichen Blutzuckerwert eine Abnahme, die viel geringer war, als man bei Berücksichtigung des inzwischen im Harn erschienenen Zuckers hätte erwarten sollen. Dies

1) Ich selbst fand, daß die zuckertreibende Wirkung nicht vorbehandelten und mit Nierenpreßsaft digerierten Phlorhizins quantitativ die gleiche ist, was nicht der Fall sein könnte, hätte sich das viel schwächer zuckertreibende Phloretin gebildet. Loewi.

sprach schon bis zu einem gewissen Grade gegen die bis dahin eigentlich als selbstverständlich gemachte Annahme, daß der Harnzucker aus dem Blutzucker, mindestens allein aus diesem stamme. Besonders auffällig aber war das folgende Ergebnis: der Blutzucker fiel nach Abbindung der Eingeweide um annähernd den gleichen Betrag auch in Versuchen, wo gar kein Phlorhizin gegeben wurde, also auch kein Zucker im Harn austrat.

Dies Ergebnis könnte dafür sprechen, daß der Zucker im Harn überhaupt nicht aus dem bestimmbaren Blutzucker stamme. Doch nehmen die englischen Forscher dies an, machen aber die weitere Annahme, daß die Niere aus Blutbestandteilen Zucker bilde, die ihn entweder in einer den Bestimmungsmethoden nicht zugänglichen Form, also präformiert aber festgebunden halte, oder aus solchen, die nur Material zu einer Zuckersynthese in der Niere liefern.

Da in den genannten Versuchen die Muskulatur nicht abgebunden war, war immerhin noch an die folgende Möglichkeit zu denken: Es könnte zur Deckung des Zuckerverlustes, den das Blut bei Phlorhizinanwendung durch die Zuckerausfuhr im Harn, ohne Phlorhizinanwendung durch Verbrauch, durch Diffusion durch die Gefäßwände etc. erleidet, in Ermanglung der sonst den Blutzuckerverlust kompensierenden Leber nunmehr die Muskulatur Zucker nachsenden; diese Kompensation würde dann zwar nicht ausreichen, den Blutzuckerwert völlig auf seiner normalen Höhe zu halten — war er doch am Ende des Versuchs niedriger als Anfangs — aber doch soweit um wenigstens den Zuckerverlust im Harn zu decken. Ist es bei dieser Anschauung schon recht merkwürdig, weshalb nicht ohne Phlorhizinanwendung, wo doch kein Zuckerverlust im Harn zu decken war, der Blutzuckergehalt nicht höher sich einstellte als in den Versuchen mit Phlorhizin, so ist diese Möglichkeit zu verwerfen mit Rücksicht auf einige Ergebnisse von Versuchen mit Durchströmung ausgeschnittener Nieren (Pavy, Brodie und Siau):

1. Durchgeleitet 400 ccm Blut mit 0,132 % Glycose = 0,528 g. Nach der Durchleitung ($3^1/_2$ Stunden) wurden gefunden:

140 ccm	Blut	mit	0,056 % Gl.	=	0,079 g
125 „	Harn	„	0,415 % Gl.	=	0,332 „
					0,411 g
fehlen 135 ccm	Blut	mit		=	0,117 „

In diesem Fall ist der Harnzucker völlig durch den Blutzucker gedeckt.

2. Durchgeleitet	300 ccm	Blut	mit	0,106 %	=	0,318 g Gl.
wiedergefunden	150 „	„	„	0,036 %	=	0,054 „ „
	85 ccm	Harn	„			0,349 „ „
						0,403 g Gl.

demnach wurden 0,403 g — 0,318 g = 0,085 g „ mehr gefunden als anfänglich im Blut vorhanden waren, wobei der Zucker-

gehalt der Niere samt dem des darin verbliebenen Blutes unberücksichtigt bleibt.

3. Durchgeleitet	350 ccm	Blut	mit 0,197 %	=	0,374 g	Glukose
wiedergefunden	200 „	„	„ 0,045 %	=	0,090 „	„
	105 „	Harn	„	=	0,451 „	„
					0,541 g	Glukose

Demnach wurden am Ende des Versuches wiederum 0,541 g — 0,374 g = 0,167 g Glukose mehr gefunden als im Anfangsblut enthalten waren.

Das Ergebnis der beiden letzten Versuche ist im höchsten Maße auffällig und läßt kaum eine andere Deutung zu, als daß in der Niere Zucker gebildet worden ist; denn daß nicht etwa in der Niere von vornherein ein den Zuckerüberschuß deckender Vorrat an Zucker gewesen sei, lehrt eine einfache Ueberlegung. Trotzdem dürfte es gewagt sein, auf diese nicht sehr zahlreichen und nicht sehr großen Differenzen ergebenden Versuche trotz der peinlichen Sorgfalt, mit der die Versuche selbst und die Bestimmung ausgeführt wurden, eine fundamental wichtige Theorie aufzubauen. Allerdings haben ganz neuerdings Brodie und Cullis (17) bei Durchströmung von Froschnieren mit einer nicht reduzierenden Phlorhizin haltigen Lockelösung Harn erhalten, der Fehling's Lösung reduzierte.

Schon früher hatte übrigens Levene die Tatsache einer Zuckerneubildung in der Niere behauptet auf Grund des Befundes, daß er nach Phlorhizininjektion in eine Niere in dieser mehr Zucker fand als in der normalen. Doch läßt sich in diesen Experimenten nicht ausschließen, daß der Zuckerüberschuß nicht durch den in der Niere enthaltenen zuckerhaltigen Harn veranlaßt war.

Ist es demnach auch nicht auszuschließen, daß das Phlorhizin die Niere veranlaßt auch aus anderem Material als den Blutzuckerverbindungen Zucker zu bilden, so liefert doch der Blutzucker, selbst nach den englischen Forschern, in erster Linie das Material für den Harnzucker. Die genannten Forscher brachten selbst eine wesentliche Stütze für diese Anschauung durch den Nachweis, daß bei ihren Durchströmungsversuchen, wenn die Zuckersekretion sehr niedrig geworden war, Infusion von frischem Blut sie wieder hob. Hierher gehört auch die von Hédon (27) gefundene Tatsache, daß die Hyperglykämie infolge Pankreasexstirpation durch Phlorhizin reduziert wird, und der Befund Lewandowsky's, daß bei Phlorhizintieren Aderlaß seine normale Hyperglykämie erzeugende Wirkung nur nach Nephrektomie ausübt.

Daß andererseits unabhängig von der Nierenwirkung primär die Zuckerbildung im Organismus durch Phlorhizin nicht gesteigert wird, das darf wohl daraus geschlossen werden, daß der Blutzucker nach Nierenexstirpation nicht ansteigt (Minkowski) ohne daß es andererseits zu einer bedeutsamen Glykogenansammlung in Muskeln oder Leber käme (eigene nicht publizierte Versuche).

Wir müssen die Veränderung der Niere für eine rein funktionelle, d. h. unseren bisherigen mikroskopischen Mitteln noch nicht zugängliche erklären. Haben auch einzelne Forscher, wie A. Trambusti und Negri (28), J. v. Kossa (29) und andere, pathologisch-anatomische Aenderungen des Nierenparenchyms, andere, wie G. Lusk, Eiweißausscheidung nach Injektion von Phlorhizin beobachtet, so ist dieser Befund keineswegs die Regel. Verf. hat Hunde monatelang täglich injiziert und jahrelang beobachtet, ohne irgend wann auch nur spurenweise Eiweiß oder Zylinder oder andere auf Nierenläsionen hinweisende Harnbestandteile beobachten zu können. Offenbar handelte es sich in den oben angeführten Fällen um Komplikationen, die mit der Phlorhizinwirkung als solcher nichts zu tun haben, vielmehr möglicherweise auf Infektion oder dergl. zurückzuführen sind. Können doch auch Krämpfe, Erbrechen und andere Erscheinungen, die häufig genug als Folgen der Phlorhizinbehandlung beschrieben sind, bei sachgemäßer Injektionstechnik selbst in monatelangen Versuchen ausbleiben.

D. Bedingungen der Größe der Zuckerausscheidung.

1. Einfluß des Applikationsortes.

Die Zuckerausscheidung ist nach Darreichung per os wesentlich geringer als nach subkutaner Injektion. Diese Feststellung stammt bereits von J. v. Mering. O. Loewi (21) wies dann nach, daß nicht etwa Mehrzerfall von Eiweiß und so gesteigerte Zuckerbildung die Ursache der Differenz ist, sondern die relativ schwere Resorbierbarkeit des Phlorhizines vom Darm aus. Dagegen spricht nicht, daß nach kleinen Gaben (1 g) weder F. Moritz und W. Praussnitz (31) noch Külz (32) unverändertes Phlorhizin im Darminhalt fanden; denn Phlorhizin wird im Darm gespalten, wobei ein schwer resorbierbares, Glykosurie erzeugendes Spaltprodukt resultiert (Loewi). Dies ist wohl die wesentliche Ursache der geringeren Wirkung der intrastomachalen gegenüber der intravenösen bzw. subkutanen Phlorhizindarreichung. Eine Fixation oder Zerstörung in der Leber scheint nicht stattzufinden; wenigstens führt die bei subkutaner Darreichung eben noch wirksame Gabe auch bei Einspritzung direkt in einen Pfortaderast noch zu Zuckerausscheidung (Loewi). Offenbar wirkt Phlorhizin als solches im Organismus, da Phloretin wesentlich schwächer wirkt (Minkowski, Loewi, Lusk).

2. Einfluß des Lösungsmittels.

Knopf (33) hat gezeigt, daß eine alkoholische Lösung (0,01 g Phlorhizin in 4 ccm 25 proz. Alkohols) wesentlich stärker wirkt als die gewöhnlich benutzte Lösung in Soda (1 g Phlorhizin in 10 ccm 1 proz. Soda erwärmt).

3. Einfluß der Dosierung.

Die Größe der Dose ist von wesentlichem Einfluß auf die Quantität der Zuckerausscheidung. Letztere ist unter sonst gleichen Bedingungen

von ihr abhängig. In sehr sorgfältigen Versuchen hat Lusk (34), einem Gedanken M. Cremer's (30) folgend, gezeigt, daß eine für eine bestimmte Ernährungsform maximale, d. i. nicht weiter zu steigernde Zuckerausscheidung binnen 24 Stunden sich erzielen läßt, wenn man dreimal täglich in gleichen Zwischenräumen subkutan injiziert. Zwischengesetzte Dosen treiben dann nicht mehr Zucker aus. Wie groß im einzelnen die zu injizierende Dose gewählt werden muß, soll eine maximale Zuckerausscheidung erreicht werden, das hängt erstlich von der Individualität des Tieres ab und ist im Einzelfall auszuprobieren, ferner aber auch von der Menge und von der Art des zum Umsatz gelangenden zuckerliefernden Materials. Das ist so zu verstehen, daß man nach Feststellung der Dose die bei einer bestimmten Kostform die maximale Zuckerausfuhr bedingt, bei Kostzulage eventuell mit der Phlorhizindose steigen muß [Loewi (21)]. Ferner kommt es aber offenbar auch auf die Art des zuckerliefernden Materials an (35). Als Beispiel diene die folgende Tabelle, die, nur zum Teil publiziert, zeigt, wie kompliziert die Verhältnisse liegen.

Hund, 24,5 kg: 3 mal täglich alle 8 Stunden Phlorhizininjektion und 200 g Fleisch.

1902. März	N	Zucker	Phlorhizin	N:Z	Bemerkungen	Zucker-Plus bei Zuckerzul.
9.—10.	18,73	54,4	3 × 0,5	1:2,9	—	—
10.—11.	18,58	50,87	3 × 0,5	1:2,7	—	—
11.—12.	20,7	59,90	3 × 1,0	1:2,9	—	—
12.—13.	18,82	55,96	3 × 1,0	1:3,0	—	—
13.—14.	—	—	—	—	nicht analysiert	—
14.—15.	18,73	58,41	3 × 1,0	1:3,1	—	—
16.—17.	22,18	67,86	3 × 1,0	1:3,0	—	—
17.—18.	17,89	57,33	3 × 1,0	1:3,2	—	—
18.—19.	22,06	89,6	3 × 1,0	1:4,1	50 g Zucker extra in 1 Dose	17,9
19.—20.	18,48	60,84	3 × 1,0	1:3,3	—	—
20.—21.	20,38	82,68	3 × 1,0	1:4,1	50 g Zucker extra in 3 Dosen	16,4
21.—22.	19,65	63,18	3 × 1,0	1:3,2	—	—
22.—23.	18,70	78,0	3 × 2,0	1:4,2	—	—
23.—24.	22,06	101,4	3 × 2,0	1:4,7	50 g Zucker extra in 1 Dose	9,9
24.—25.	18,96	78,39	3 × 2,0	1:4,1	—	—
25.—26.	18,17	79,10	3 × 2,0	1:4,2	—	—

Der Versuch demonstriert einmal die Abhängigkeit der Größe der Zuckerausscheidung von der Größe der Phlorhizindose: unter sonst gleichen Bedingungen stieg die Zuckerausscheidung bei Uebergang von 3 zu 6 g Phlorhizin täglich. Ferner zeigt er aber auch deutlich den

Einfluß der Qualität des zuckerliefernden Materials. Als am 18. und 20. März je 50 g Glukose der Nahrung zugelegt wurden, stieg die Zuckerausscheidung auf 89,6 bzw. 82,7 g an. Soviel also konnte die Niere offenbar bewältigen. Aber nur, wenn Glukose selbst zugelegt wurde. Denn um einen gleichen Betrag aus Fleischumsatz stammenden Zuckers, von dem bis dahin bei 3 g Phlorhizin zwischen 56 und 68 g ausgeschieden wurde, zur Ausscheidung zu bringen, dazu war die Dose von 3 g nicht ausreichend, mußte vielmehr auf 6 g erhöht werden. Worauf diese eigentümliche, hier zum ersten Mal mitgeteilte Differenz beruht, läßt sich nicht sagen. Folgende Möglichkeiten kommen wohl in Betracht: entweder die Zuckerbildung aus Fleisch war bei 3 g Phlorhizin bereits so groß wie bei 6 g, betrug also ca. 80 g, und nur die Ausscheidung des gebildeten Zuckers geringer, vielleicht weil das Maximum der Phlorhizinwirkung mit dem der Zuckerbildung zeitlich nicht zusammenfiel, so daß ein Teil des Zuckers verbrannt wurde, oder die Bildung des Zuckers war bei 3 g geringer, so daß weniger davon an die Niere herankam. Eine sichere Entscheidung läßt sich nicht treffen. Schließlich wäre eventuell auch noch daran zu denken, daß Zucker in je nach seiner Herkunft verschiedener Form an die Niere herankommen kann. Damit nähern wir uns der von Brodie, Pavy und Siau vertretenen oben bereits zitierten Anschauung. In der Tat wäre die Differenz verständlich, wollten wir mit den genannten Forschern annehmen, daß die Niere nicht nur aus präformierten, der Bestimmung zugänglichen zuckerhaltigen Verbindungen des Blutes Zucker bildet, sondern auch aus ganz andersartigem Material. Die Befähigung aus letzterem Zucker zu bilden, könnte natürlich geringer sein als die, präformierten abzuspalten, und ganz von dem Vergiftungsgrad abhängen, vielleicht überhaupt nicht eine gewisse Grenze übersteigen.

4. Abhängigkeit der Größe der Zuckerausscheidung von der Art der Nahrung.

a) Hunger.

Bereits v. Mering stellte fest, daß auch hungernde Tiere große Zuckermengen unter dem Einfluß von Phlorhizin entlassen. Diese Tatsache wurde vielfach bestätigt [E. Külz, M. Cremer (36), G. Lusk, J. T. Halsey (37), O. Loewi, R. Knopf, M. Kumagawa und K. Miura (38) u. a.]. Kumagawa's und Miura's Versuch ist interessant, weil er zeigt, daß selbst nach 90 tägigem Hunger noch Glykosurie eintritt. Der Verlauf der Zuckerausscheidung im Hunger, der mittelst der Methodik der regelmäßig alle 8 Stunden wiederholten subkutanen Injektion zuerst von Cremer und Ritter (39), später sehr ausführlich von Lusk und seinen Mitarbeitern studiert wurde, ist derart, daß zuerst sehr viel mehr Zucker ausgeschieden wird als später und daß dann eine regelmäßige, annähernd konstante Zucker-

ausscheidung sich einstellt. Die Konstanz bezieht sich weniger auf die ausgeschiedene absolute Menge als auf ihr Verhältnis zu der Menge des zugleich ausgeschiedenen Stickstoffs. Die anfängliche Mehrausscheidung, wie sie bekanntlich auch nach Pankreasexstirpation beobachtet wird, wird wohl allgemein als Folge einer „Ausschwemmung“ im Organismus gerade vorhandenen Zuckers betrachtet, sei es, daß dieser bereits präformiert oder infolge des Zuckerverlustes des Blutes aus dem vorhandenen Glykogen gebildet wird. Die „Ausschwemmung“ kommt wohl dadurch zustande, daß das der Zuckerausfuhr im Harn folgende Sinken des Blutzuckers die Leber zur Glykogeninversion veranlaßt. In der Tat findet man auf der Höhe der maximalen (s. o.) Phlorhizinglykosurie in der Leber kaum Glykogen. Hindert man andererseits das Sinken des Blutzuckers dadurch, daß man den Zuckeraustritt durch Nierenexstirpation hintanhält, so findet man in der Leber nicht unbeträchtliche Glykogenmengen (eigene nicht publizierte Versuche). Die Glykogenarmut der Phlorhizinleber wurde vielfach bestritten, weil man unter Umständen beträchtliche Glykogenmengen darin fand. Da es für die Lösung verschiedenster Fragen bedeutsam ist, ob man mit glykogenfreien Tieren es zu tun hat oder nicht, ist hierauf näher einzugehen. Die Leber von hungernden oder innerhalb gewisser Grenzen mit Fleisch genährten Tieren, ist nach kurzer Zeit, nämlich dann, wenn gleichmäßige Zuckerausscheidung eingetreten ist, praktisch glykogenfrei. Unbedingte Voraussetzung ist allerdings, daß maximale Phlorhizinwirkung unterhalten wird. Diese Bedingung ist schon wegen der äußeren Unbequemlichkeit, alle 8 Stunden zu injizieren, in den allerwenigsten Arbeiten eingehalten; in diesen wurden denn auch nur Spuren von Glykogen gefunden, von Lusk (34) 0,08 bzw. 0,13 % in der Leber des Hundes, von Loewi (unpublizierte Versuche) 0,04 bzw. 0,08 %. Andererseits fand Külz beträchtliche Mengen nach Darreichung des Mittels per os, also bei ganz unvollständiger Vergiftung, und ebenso, wenn Hungertiere nicht auf der Höhe, sondern nach Abklingen der Wirkung analysiert wurden. In diesem Falle wird bekanntlich Glykogen wieder neugebildet [N. Zuntz und Vogelius (40), J. Frentzel (41), E. Nebelthau (42), F. Rolly (43)] und ist besonders leicht in größerer Menge bei Herabsetzung des Verbrauchs durch Anwendung von Narcoticis nachweisbar.

Dafür, daß die hier vorgetragene Anschauung über den Charakter der anfänglichen Mehrausscheidung zutrifft, spricht auch die Beobachtung, daß ein vorübergehendes Ansteigen des Zuckers auch eintritt, wenn man nach unzureichender Vergiftung, bei bestimmter Nahrung nunmehr die Phlorhizindose steigert. Natürlich erscheint dann nur der Teil des Zuckers, der der Verbrennung inzwischen entgangen war.

Was die Größe der Zuckerausscheidung im Hunger betrifft, so folgt sie der ja auch fast konstanten Stickstoffausscheidung, und zwar auch bei der sog. prämortalen Steigerung (Cremer). Das ist so zu verstehen,

daß im allgemeinen beim gleichen Tier das Verhältnis zwischen der Größe des ausgeschiedenen Stickstoffs und Zuckers annähernd ein konstantes ist. Bei Hunden beträgt es in der Mehrzahl der beobachteten Fälle 1:3,75. In einzelnen Versuchen wurde es von dieser Zahl erheblich abweichend gefunden; die Grenzwerte sind 2,75 und 4,2 (Halsey, Lusk, Knopf, Loewi). Wovon die Variationen abhängen, ist unbekannt. Die niedrigen Verhältnisse führt Lusk auf Schädigung der Niere zurück. Zweifellos beeinträchtigen Anomalien der Niere unter Umständen die Größe der Zuckerausscheidung [K. Spiro und D. Hellin (44), Schabad, Delamare (45), Casper und Richter (46), Lusk u. a.] bei Phlorhizindarreichung so gut wie bei anderen Diabetesformen [A. Ellinger und Seelig (47)]. Es ist aber nicht angängig, sie in allen Fällen, wo das Verhältnis D:N ein niedriges ist, als Ursache heranzuziehen; gegen die Berechtigung dieses von Lusk und Stiles (48) geübten Vorgehens spricht einmal die Tatsache, daß bei gewissen Tieren von vornherein die Ausscheidung eine geringe ist und sich dauernd gleichhält (Knopf) und andererseits, daß sich oft keinerlei Anzeichen einer Nierenaffektion als Eiweiß oder Zylinder usw. finden.

Bei Katzen [Arteaga (39)], Ziegen und Kaninchen (Lusk) beträgt das Verhältnis D:N meist 1:2,8. Wie diese zwischen Hund und anderen bisher untersuchten Tierklassen bestehende Differenz verursacht wird, ist völlig dunkel.

Die Frage, aus welchem Material der im Hunger ausgeschiedene Zucker stammt, wird sich erst nach Besprechung des Einflusses verschiedener Nahrung auf die Größe der Zuckerausscheidung entscheiden lassen.

b) Fütterung.

Um den Einfluß bestimmter Nahrungsmittel auf die Größe der Zuckerausscheidung feststellen zu können, ist es unerläßlich, eine maximale Phlorhizinvergiftung einzuleiten und die zu prüfende Substanz erst zu verfüttern, falls sich eine konstante Zuckerausfuhr eingestellt hat. Andernfalls ist es unmöglich auszuschließen, ob nicht die ganze Substanzmenge oder ein Teil davon im Organismus selbst Verwendung findet, sei es, daß sie sofort verbraucht oder als Reservematerial aufgespeichert wird. Bedingung ist ferner, daß die Substanz nicht an ein Tier verfüttert wird, das bereits an der oberen Grenze seines Zuckerausscheidungsvermögens angelangt ist.

α) Kohlenhydrate.

Zulage von Glukose zur Nahrung oder subkutan injiziert unter den eben fixierten Bedingungen steigerte die Zuckerausscheidung (Lusk, Loewi, Stiles und Lusk). Bei Gaben bis 24 g entspricht die Mehrausscheidung annähernd der Zufuhr:

Beispiel.

Hündin. 3mal tägl. $1^1/_2$ g Phlorhizin. Seit 5. VI. 01 Hunger.

Datum	Per.[1])	Stickstoff	Zucker	D : N	Bemerkungen
12. VI.	1	3,15	10,92	1 : 3,4	
	2	3,29	10,53	1 : 3,2	
	3	3,22	10,92	1 : 3,3	9 g Glukose mit der Schlundsonde
13. VI.	1	2,86	19,11	1 : 6,6	
	2	2,92	10,53	1 : 3,6	
	3	2,69	10,53	1 : 3,8	

Bei Gaben von 50 g Glukose erscheint nur ein Teil im Harn wieder, selbst wenn man die Phlorhizindose steigert (vergl. S. 818) [Moritz, und Praussnitz, Lusk, Loewi].

Was geschieht mit dem nicht ausgeschiedenen Rest?

Er findet offenbar die normale Verwendung d. h. wird bei Bedarf verbraucht, bei Nichtbedarf aufgestapelt. Die Differenz im Schicksal großer und kleiner Zuckergaben erklärt sich zwanglos folgendermaßen: Die Niere besitzt eigentlich selbstverständlich nur ein begrenztes Vermögen aus dem ihr zufließenden Material Zucker abzuspalten. Dieses Material ist zunächst der Blutzucker. Sinkt infolge der Zuckerausfuhr der Gehalt des Blutes, so invertiert die Leber Glykogen bis der normale Blutzuckergehalt erreicht ist, d. h. dauernd, da ja die Niere dauernd Zucker entnimmt. Ist die Leber solchergestalt glykogenfrei geworden, so liefern die anderen Organe Material für die Zuckerbildung. Die Schnelligkeit, mit der dieser Ersatz des durch den Harn verlustig gegangenen Zuckers vor sich geht, ist natürlich bedingt vom Grad der Zuckerbildung, also dem Stoffwechsel der Organe. Dieser liefert offenbar bei einem gewissen Grad der Vergiftung nicht so viel nach als die Niere bewältigen könnte. Wird nun noch ein Mehr an Zucker durch Einfuhr per os in den Organismus gebracht, so geschieht dadurch natürlich der Ersatz des Blutzuckers schneller als vorher, infolgedessen fließt der Niere in der Zeiteinheit mehr zu und daher wird auch mehr ausgeschieden.[2]) Erst wenn die Leistungsfähigkeit der Niere überschritten wird, muß, was ihr darüber hinaus angeboten wird, entweder normale Verwendung finden oder infolge einer von der Nierenwirkung ganz unabhängigen zweiten Störung unverbrannt bleiben. Daß die zweite Möglichkeit aber nicht zutrifft, geht erstens daraus hervor, daß große Zuckergaben beim phlorhizinvergifteten Tier Eiweiß sparen können, ferner daraus, daß bei unzureichender Vergiftung bei nachträglicher Steigerung der Dose keine entsprechende Mehrausscheidung von Zucker

1) à 8 Stunden.

2) Eine Nötigung anzunehmen, daß kleine Zuckermengen in einer bei Phlorhizinvergiftung nicht verbrennbaren Verbindung kreisen [Lusk und Stiles (48)], was eine weitere, von der Nierenwirkung ganz unabhängige Störung bedeuten würde, liegt nicht vor.

stattfindet, schließlich daraus, daß nach Nierenexstirpation der Blutzucker nicht ansteigt, wohl aber nicht um beträchtliche Glykogenmengen in der Leber angehäuft werden können.

Außer Glukose führte auch Lävulose und Galaktose zu einer ihrem Dextroseanteil entsprechenden Steigerung der Zuckerausfuhr (Reilly, Nolau und Lusk).

Bisher wurde stillschweigend angenommen, daß verfütterter Zucker direkt Material für die Zuckerausscheidung liefert und nicht etwa dadurch, daß er selbst verbrannt wird und so aus anderer Quelle stammendes Material für die Zuckerausscheidung verfügbar macht. Letztere, übrigens jetzt wohl allgemein verlassene Ersparnistheorie ist überflüssig geworden, seitdem K. Grube (49) nach Durchleitung zuckerhaltigen Blutes durch die Leber eine Glykogenanhäufung in ihr feststellen konnte.

β) Fett.

Weder die Fütterung von Fettsäureglyzerid also von Fett (Lusk, Halsey, Loewi) noch die von freier Fettsäure [Schmid (50)] vermehrt die Zuckerausscheidung. Scheinbar entgegengesetzte Versuchsergebnisse von Hartogh und Schumm (51) sind für die Frage nicht von entscheidender Bedeutung, da einmal die Versuchszahlen die größten Schwankungen zeigen und andererseits, wie Lusk und Stiles mit Recht bemerken, es nicht auszuschließen ist, daß infolge der Verfütterung der riesigen Fettmassen starke Fettsäurediarrhoen bestanden haben mögen, wodurch das sicher zuckerbildende Glyzerin [Cremer (52), H. Lüthje (53)] z. T. für die Zuckerbildung disponibel geworden wäre.

γ) Eiweiß und seine Derivate.

Wenn man bei einem phlorhizinvergifteten Hungertier, dessen Zuckerausscheidung bestimmt wird, Eiweiß zerlegt, so steigt die Zuckerausscheidung mit der des Stickstoffs und in einem konstanten Verhältnis zu ihr an; und war ist das Verhältnis zwischen diesen beiden Größen ebenso wie es im Hunger ist (Lusk). Ob in dieser Beziehung die Eiweißkörper untereinander gleichwertig sind, läßt sich nach den bisher vorliegenden Untersuchungen noch nicht mit Sicherheit sagen. Untersucht sind bisher Kasein, Hühnereiweiß, Fibrin [Halsey, Lusk, E. Bendix (66)]; Leimzulage leistet das Gleiche wie Fleischzulage (Lusk). Auch die Abbauprodukte von Eiweiß und zwar sowohl die Gesamtheit der Endprodukte der Pankreasselbstverdauung [Lusk und Stiles (67)] — diese ergeben das gleiche Verhältnis von Zucker zu Stickstoff wie Fleisch — als auch Amidosäuren steigern die Zuckerausscheidung; von den Amidosäuren sind nur untersucht Leuzin und Asparagin (Halsey, Knopf); es ist aber anzunehmen, daß andere Amidosäuren, wie Glykokoll und Alanin, das Gleiche leisten, da sie wie Asparagin auch beim Pankreasdiabetes die Zuckerausfuhr in die Höhe treiben. Harnstoff ist ohne Einfluß auf die Größe der Zuckerausscheidung (Knopf).

Es ist nun eine der derzeit meistumstrittenen Fragen des Stoffwechsels, wodurch Eiweißnahrung zu Zuckerausscheidung führt.

A priori liegen verschiedene Möglichkeiten vor:

1. Eiweiß ist ein direkter Zuckerbildner, d. h. Teile davon gehen allein oder in Verbindung mit Protoplasmabestandteilen eine Zuckersynthese ein; denn daß eine Synthese stattfinden muß und nicht etwa nur eine Abspaltung von im Eiweiß präformierten Kohlenhydratgruppen, geht daraus hervor, daß letztere manchen Eiweißkörpern fehlen, die trotzdem die Zuckerausscheidung in gleichem Maße steigern wie solche, aus denen man Kohlenhydrat dargestellt hat, und daß die Mehrausscheidung wesentlich höher ist als dem festgestellten Kohlenhydratgehalt der Eiweißkörper entspricht.

2. Eiweiß ist ein indirekter Zuckerbildner. Da Eiweißzufuhr auch bei sicher glykogenfreien, phlorhizinvergifteten Tieren die Zuckerausscheidung steigert, kann die indirekte Wirkung der Eiweißfütterung in solchen Fällen nur darauf beruhen, daß sie zu einer Ausscheidung von Zucker aus Fett oder anderen unbekannten Substanzen führt. Wenn dies auch bis zu einem gewissen Grade unwahrscheinlich ist [vergl. von neueren Arbeiten besonders M. Mohr (57)], so ist doch die Möglichkeit eines derartigen Vorganges nicht auszuschließen. Näher auf die Frage einzugehen erübrigt sich um so mehr, als bereits an 2 Stellen dieses Handbuches [Magnus-Levy (54), v. Noorden (55)] die Frage ausführlich diskutiert ist. Sicher ist nur, daß zwingende Beweise für die Annahme weder der direkten noch der indirekten Zuckerbildung aus Eiweiß vorliegen. Von größter Bedeutung für die Frage dürften die ausgezeichneten neuesten Versuche von G. Embden (56) werden, die den Weg weisen, wie sowohl vom Fett als vom Eiweiß aus Kohlenhydrat gebildet werden kann.

E. Eiweißstoffwechsel.

Daß eine so hochgradige Entziehung von Kohlenhydrat, wie wir sie experimentell nur durch Phlorhizin erzielen können[1]), unter Umständen nämlich mindestens bei unzureichender Ernährung den Eiweißumsatz in die Höhe treiben muß, ist selbstverständlich, da durch den Zuckerverlust einerseits Kalorien verloren gehen, ferner die Eiweißsparung entfällt: möglicherweise bedeutet auch die, wenn auch sekundär bedingte Unfähigkeit des Protoplasmas, eine zu seinem Bestand gehörige Gruppe festzuhalten oder aufzunehmen, eine besondere Schädigung. Außer dieser immerhin (weil durch Kohlenhydratentziehung bedingten) sekundären Störung mag aber auch noch eine primäre, etwa der des Phosphors analoge Wirkung des Phlorhizins existieren. Und wir haben im folgenden

1) Die bloße Entziehung von Kohlenhydrat aus der Nahrung des Gesunden ist nur eine partielle Kohlenhydratentziehung, da infolge der Einfuhr von Albuminaten (um im strengsten Sinne zu sprechen) für den Organismus verwertbare Kohlenhydrate entstehen.

zu untersuchen, ob auch Anzeichen für das Bestehen eines solchen toxogenen Eiweißzerfalls existieren.

Zur Entscheidung dieser Frage sind von Rechts wegen nur Versuche heranzuziehen, wo wir sicher sind, es nur mit reiner Phlorhizinwirkung zu tun zu haben. Die Gewähr für eine solche bieten die Versuche mit intrastomachaler Verabfolgung. Diese haben aber den Nachteil, daß sie nie eine so intensive Wirkung erzielen lassen, wie die Versuche mit subkutaner Applikation. Bei diesen aber lassen sich nur unter peinlichster Beobachtung aller möglichen Kautelen Komplikationen ausschließen. Eine der für uns in erster Linie in betracht kommenden ist die sehr häufig erfolgende Temperatursteigerung. Sie ist für die Entscheidung der vorliegenden Frage so bedeutsam, da sie ihrerseits ja zu gesteigertem Eiweißzerfall Veranlassung gibt. Zur Illustration folgt ein Versuch [Loewi (21)], der den Vergleich der Wirkung der beiden Darreichungsformen des Phlorhizins auf den Eiweißumsatz gestattet.

Weibliche Dogge 17,67 kg schwer. Alle 24 Stunden katheterisiert. Futter 500 g Fleisch mit 16 g N. Wasser ad libitum.

Datum Jan. 1900	Harnmenge	Stickstoff pro die	Stickstoff im Mittel	Zucker pro die	Zucker in Summa	Bemerkungen	Temperat.
14	290	12,94					
15	345	14,67	14,45				
16	480	14,17					
17	340	14,45					38,4
18	420	14,50					38,6
19	455	15,01	15,06	18,72	52,8	3 × 2g Phlorhizin per os	38,5
20	480	15,12		28,08			38,9
21	300	14,70	14,94	6,00			38,3
22	320	15,68					38,4
23	380	14,56					38,3
24	500	15,08					38,5
25	500	14,00					38,3
26	470	15,83					38,3
27	830	17,86	17,43	90,48	126,4	3 × 2g Phlorhizin subkutan	39,3
28	490	16,97		35,88			39,5
29	315	12,94	14,77				38,5
30	400	15,57					38,3
31	390	15,79					38,4

Die intrastomachale Verabfolgung hat, wenn überhaupt, dann nur eine geringfügige Steigerung des Eiweißumsatzes um höchstens 4 % bewirkt trotz der beträchtlichen, fast die Hälfte der Kalorienzufuhr betragenden Zuckerentziehung. Die subkutane Darreichung des Phlorhizins steigerte den Umsatz um ca. 15 %. Aber wieviel trägt daran die größere Zuckerentziehung, wieviel die Temperatursteigerung Schuld?

Der Erfolg der ersten Phlorhizindarreichung beweist jedenfalls, daß bei sonst zureichender Ernährung eine sehr wirksame Phlorhizindose fast ohne Einfluß auf den Eiweißumsatz bleiben kann. Primär den Eiweißumsatz steigernde Mittel wie Phosphor verhalten sich völlig anders. Zu dem gleichen Ergebnis wie dem hier mitgeteilten führten bereits viel frühere, sehr exakte Versuche von Moritz und Praußnitz mit intrastomachaler Darreichung von Phlorhizin. Diese Autoren schlossen auf Grund ihrer Versuche, daß nur im Hunger und bei unzureichender Nahrung Phlorhizin den Eiweißumsatz steigert [vergl. auch v. Mering, Cremer und Ritter, Contejean (58)]. Bei zureichender Ernährung mit stickstoffhaltigem oder stickstofffreiem Material, wo also der Kalorienverlust kompensiert wird, besteht kein Stickstoffverlust. Auch sparen Kohlenhydrate und Fette Eiweiß beim phlorhizinvergifteten wie beim normalen Tier.

Bei subkutaner Anwendung ist der Eiweißumsatz allerdings nicht nur bei unzureichender Nahrung gesteigert (Halsey, Lusk, Loewi). Wäre das regelmäßig der Fall, so könnte man daran denken, daß, abgesehen von komplizierenden Wirkungen, auch eine spezifische Wirkung des Phlorhizins in betracht kommen könnte; es läge ja die Möglichkeit vor, daß Phlorhizin per os und subkutan gegeben, nicht in der gleichen Form zur Resorption gelangt. Aber die eiweißumsatzsteigernde Wirkung des Phlorhizins ist auch bei subkutaner Anwendung keineswegs die Regel; oft bleibt das Stickstoffgleichgewicht bestehen. Wie große Differenzen zwischen den einzelnen Versuchen selbst des gleichen Forschers bei dieser Applikationsweise existieren können, beweisen die folgenden Zahlen:

Futter	Tier	Gewicht	Mittel p. d. Stickstoff	Mittel p. d. Zucker	Autor
Fleisch 300 g	Hund A	21,4 kg	18,3	69,3	Lusk
„ 300 g	„ B	27,3 kg	11,9	45,4	„
„ 500 g	„ A	21,1 kg	31,7	98,0	Loewi
„ 500 g	„ A	24,0 kg	19,1	68,8	„

Als Beispiel für die Möglichkeit des Bestehens von Stickstoffgleichgewicht diene der bereits oben S. 818 mitgeteilte Versuch, bei dem zwar Kotanalysen fehlen, was aber bei subkutaner Anwendung des Giftes eine Fehlerquelle nicht in sich birgt.

Wir haben demnach zu schließen, daß Phlorhizin nicht zu einer toxogenen Eiweißeinschmelzung führt, vielmehr der Eiweißverlust da, wo er beobachtet wird, sekundär ist und zwar Folge entweder von Zuckerverlust oder von Komplikationen, besonders Temperatursteigerung.

F. Gesamtumsatz.

Untersuchungen liegen vor von Uschinski (13), Lusk (59), Lusk und Mandel (60), sowie Rubner (61).

Uschinski schloß aus seinen Versuchen, der Stoffumsatz sei während der Phlorhizinwirkung unverändert (wie weit seinen Angaben in dieser

Richtung zu trauen, ist zweifelhaft, da er die sicherlich unzutreffende Beobachtung einer Abnahme des Eiweißumsatzes registriert).

Lusk verglich den Gesamtumsatz eines hungernden Tieres vor und während der Phlorhizinbehandlung:

	Normaler Hund			Phlorhizinhund		
	Eiweiß	Fett[1])	Summe	Eiweiß	Fett	Summe
Verbrannt . . .	20,19	55,87	—	67,38	51,15	—
Kaloriengehalt . .	80,68	526,13	606,81	124,08	481,69	605,77

Das gleiche Ergebnis lieferte der folgende Versuch (Lusk und Mandel). Hund 14,2 kg. Beginn des Versuchs am 5. Hungertag.

Datum II. 1903	N	Kohlenstoff				Kalorienproduktion			
		im Harn	aus-ge-atmet	Summe	auf Fett ber.	aus Eiweiß	aus Fett	Summe	
20	1,85	1,35	32,21	33,56	27,46	46,2	338,0	384,2	Hunger
21	1,53	1,12	30,96	32,08	27,03	38,3	332,7	371,0	Hunger
22[2])	3,83	8,39	28,93	37,32	24.60	44,2	302,8	347,0	Hunger
23[2])	7,00	15,24	29,96	45,20	22,29	80,2	274,4	354,6	Hunger
24[2])	12,94	26,75	31,05	63,83	21,26	161,9	261,7	423,6	300 g Fett
25[2])	11,22	23,21	38,78	61,96	25,15	140,4	309,5	449,9	300 g Fett
									30 g Fett
26[2])	6,64	14,53	33,78	48,30	26,45	76,5	325,6	402,1	Hunger

Die Kalorienberechnung in beiden Versuchen geschah auf Grund der Voraussetzung, daß kein Zucker verbrannte.

Beide Experimente ergeben, daß der Kalorienumsatz durch Phlorhizin nicht gesteigert wird, sondern annähernd unverändert bleibt; und zwar leistet den vollen Ersatz für den infolge Ausfuhr im Harn weniger verbrannten Zucker ein entsprechend gesteigerter Eiweißumsatz. Die Fettverbrennung ist eher herabgesetzt.

Ein weiteres Experiment ergab hiergegen folgendes Ergebnis. Hund 17,6 kg.

April 1903	N	Kohlenstoff				Kalorienproduktion			
		im Harn	aus-ge-atmet	Summe	aus Fett ber.	Eiweiß	aus Fett	Summe	Futter
20	4,14	3,02	60,80	63,82	50,20	103,42	617,98	721,38	Hunger
22[2])	15,50	31,76	70,22	101,98	54,28	166,90	668,18	835,08	Hunger
23[2])	12,75	27,89	67,26	95,15	53,20	144,75	656,12	800,87	50 g Fleisch
									100 g Fett

1) Berechnet.

2) Phlorhizin.

Hier war der Kalorienverbrauch unter dem Einfluß von Phlorhizin und zwar wiederum im wesentlichen auf Kosten entsprechend gesteigerten Eiweißumsatzes wesentlich gesteigert.

Ein Versuch von Rubner ergab folgendes Resultat. Hund 10 kg.

Hungertag	N	Kohlenstoff im Harn	Kohlenstoff im Kot	Kohlenstoff ausgeatmet	Kohlenstoff Summe	Kohlenstoff auf Fett ber.	Kalorienproduktion Eiweiß	Kalorienproduktion aus Fett	Kalorienproduktion Zucker	Kalorienproduktion Summe [2]
6	3,100	2,25	0,7	41,2	44,1	34,3	77,5	421,8	—	499,3
7	2,510	1,86	0,7	37,4	40,2	32,0	62,7	393,6	—	456,3
8[1]	6,00	4,4	0,7	51,8	56,9	37,2	150,0	440,6	23,93	500,1
9[1]	7,71	5,5	0,7	52,91	59,1	33,8	192,5	415,7	23,4	520,3

Auch in Rubner's Experiment ist der Umsatz wie in dem zuletzt angeführten nicht unwesentlich, nämlich um 32,3 Kal. im Mittel angestiegen. Rubner berechnet, daß dieses Plus der Wärme entspreche, die bei der Mehrzersetzung des Eiweißes an den Phlorhizintagen frei wurde.

Es ergibt sich demnach folgendes Bild der Gesamtzersetzung:

Der durch die Zuckerausfuhr bedingte Kalorienverlust wird ersetzt durch gesteigerten Eiweißumsatz. Da jede Steigerung des Eiweißumsatzes die Wärmebildung in die Höhe treibt (spezifisch dynamische Wirkung des Eiweißes), ist auch die Verbrennungssteigerung beim Phlorhizindiabetes — sofern nicht bei gewöhnlicher Temperatur untersucht wird — um den der Größe der Eiweißumsatzsteigerung entsprechenden Betrag gesteigert (Rubner). Eine spezifische, von der Zuckerausfuhr unabhängige Beeinflussung des Umsatzes existiert nicht.

G. Organverfettung.

Die Phlorhizinleber ist nach Rosenfeld's (63) sehr eingehenden Untersuchungen außerordentlich fettreich. Gegenüber dem normalen Fettgehalt von ca. 10—15 % (auf Trockensubstanz berechnet), fand Rosenfeld in Phlorhizinlebern einen Gehalt von 25—75 % Fett. Diese Fettlebern heilten entweder nach Aufhören der Vergiftung spontan aus oder bei weitergehender Vergiftung unter reichlicher Zufuhr von Glykogenbildnern, Fleisch oder Zucker. Rosenfeld denkt daher an ein Vikariieren von Fett und Glykogen derart, daß zuerst Glykogen schwindet und infolge davon Fett einwandert. Der nähere Mechanismus ist, wie wir bei der P-Vergiftung sahen, unklar.

Daß das Fett eingewandert ist, hat Rosenfeld durch besondere

1) Phlorhizin.

2) Nach Abzug der Zuckerkalorien.

Versuche mit Hammelfettfütterung erwiesen. Nieren und Lungen verfetten nicht (Rosenfeld).

H. Azidosis.

Bekanntlich treten beim Menschen (und beim Affen [Bär (67)] Azetonkörper im Harn auf, sobald Kohlenhydrate in der Nahrung fehlen. Beim Hund und bei den anderen bisher untersuchten Tieren genügt diese Bedingung nicht, vielmehr muß bei diesen noch weiter Zucker entzogen werden (Eiweißzucker); und auch dann treten, wie Bär in Verfolgung älterer Angaben von v. Mering (1) und Geelmuyden (60) neuerdings festgestellt hat, Azetonkörper nur auf, wenn Zerfall von Körpereiweiß besteht, also das N-Gleichgewicht gestört ist, d. i. bei einer Kombination von Phlorhizinvergiftung mit Eiweißunterernährung.

Zusammenfassung.

Das Phlorhizin bewirkt durch einen besonderen Einfluß auf die Niere eine Zuckerausscheidung; infolgedessen verliert die Leber Glykogen und es wandert Fett ein. Andererseits findet Kalorienverlust infolge der Zuckerausfuhr statt, der durch Mehrverbrennung von Eiweiß gedeckt wird. Von der Nierenwirkung unabhängige Störungen anzunehmen, dazu liegt eine Nötigung nicht vor.

Literatur.

1. v. Mering, Ueber Diabetes mellitus. Zt. klin. M. **14.** 405. 1888 und **16.** 431. 1890.
2. Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Experim. Arch. **31.** 85. 1893.
3. Levene, Studies in Phlorhizinglycosuria. Journ. of phys. **17.** 259. 1894.
4. v. Czyhlarz und Schlesinger, Blutzuckerbestimmungen bei Phlorhizindiabetes. Wien. klin. Rundschau. **1901.** 41.
5. Pavy, Brodie und Siau, On the mechanism of Phlorhizin Glycosuria. Journ. of physiol. **29.** 467. 1903.
6. Coolen, Contribution à l'étude de l'action physiologique de la phlorhizine. Arch. de pharmacod. **1.** 267. 1894.
7. F. Lewandowsky, Zur Kenntnis des Phlorhizindiabetes. Dubois Arch. **1901.** 365.
8. Pavy, On phlorhizin diabetes. Journ. of phys. **20.** 22. 1896.
9. Biedl und Kolisch, Ueber Phlorhizindiabetes. Kongr. i. Med. **1900.** 573.
10. Zuntz, Zur Kenntnis des Phlorhizindiabetes. Dubois Arch. **1895.** 570.
11. Rose, Der Blutzuckergehalt des Kaninchens, seine Erhöhung durch Aderlaß etc. Experim. Arch. **50.** 15. 1903.
12. Schabad, Phlorhizinglykosurie bei künstlich hervorgerufener Nephritis. Wien. med. W. **1894.** 108.
13. Uschinsky, Ueber den Gaswechsel und die Kalorimetrie bei Hunden, welche mittels Phlorhizin diabetisch gemacht wurden. Archs. exp. méd. **5.** 545. 1894.
14. Kausch, Ueber den Diabetes mellitus der Vögel nach Pankreasexstirpation. Experim. Arch. **37.** 274. 1896.
15. Thiel, Beiträge zur Kenntnis der experimentellen Glykosurie bei Vögeln. I.-D. Königsberg 1887.

16. Charlier, Sur le dédoublement de la phlorhizine au niveau du rein. C. rend. soc. biol. **53**. 494. 1901.
17. Brodie and Cullis, On the secretion of urine. Journ. of physiol. **34**. 224. 1906.
18. Schmiedeberg, Ueber Spaltungen und Synthesen im Tierkörper. Experim. Arch. **14**. 371. 1881.
19. Minkowski, Ueber Spaltungen im Tierkörper. Experim. Arch. **17**. 445. 1883.
20. Lusk, Ueber Phlorhizindiabetes und über das Verhalten desselben bei Zufuhr verschiedener Zuckerarten und von Leim. Zt. Biol. **36**. 82. 1898.
21. Loewi, Zur Kenntnis des Phlorhizindiabetes. Experim. Arch. **47**. 48. 1901.
22. Loewi, Untersuchungen zur Physiologie und Pharmakologie der Nierenfunktion. Experim. Arch. **48**. 410. 1902.
23. Asher und Rosenfeld, Ueber das physikalisch-chemische Verhalten des Zuckers im Blute. Ctb. Phys. **19**. Nr. 14. 1905.
24. Schenk, Ueber das Verhalten des Traubenzuckers zu den Eiweißkörpern des Blutes. Pflüger's Arch. **46**. 607. 1890.
25. Zuntz, Beiträge zur Physiologie des Blutes. I.-D. Bonn 1870.
26. Winternitz, Beiträge zur Alkaleszenz des Blutes. Zt. phys. Ch. **15**. 506. 1891.
27. Hédon, Action de la phlorhizine chez les chiens diabétiques par l'exstirpation du pancréas. C. rend. soc. biol. **49**. 60. 1897.
28. Trambusti und Negri, Untersuchungen über Phlorhizindiabetes. Ziegler's Beitr. **14**. 337. 1894.
29. v. Kossa, Die Wirkung des Phlorhizins auf die Nieren. Zt. Biol. **40**. 324. 1900.
30. Cremer und Ritter, Phlorhizinversuche am Karenzkaninchen. Zt. Biol. **29**. 256. 1893.
31. Moritz und Praußnitz, Studien über Phlorhizindiabetes. Zt. Biol. **27**. 81. 1890.
32. Külz und Wright, Zur Kenntnis der Wirkungen des Phlorhizins und Phloretins. Zt. Biol. **27**. 181. 1890.
33. Knopf, Beiträge zur Kenntnis des Phlorhizindiabetes. Experim. Arch. **49**. 123. 1903.
34. Lusk, Reilly, Nolan, Phlorhizindiabetes in dogs. Am. journ. phys. **1**. 395. 1898.
35. Loewi, Nicht veröffentlichte Versuche.
36. Cremer, Phlorhizinversuche am Karenzkaninchen. M. med. W. **1893**. 14.
37. Halsey, Ueber Phlorhizindiabetes bei Hunden. Marb. Sitzungsber. **1899**. 102.
38. Kumagawa und Miura, Zur Frage der Zuckerbildung aus Fett im Tierkörper. Dubois Arch. **1898**. 431.
39. Arteaga, Phlorhizindiabetes in cats. Am. journ. phys. **6**. 173. 1901.
40. Zuntz und Vogelius, Die Neubildung von Kohlehydraten im hungernden Organismus. Dubois Arch. **1893**. 378.
41. Frentzel, Ueber Glykogenbildung im Tierkörper nach Fütterung mit Holzzucker. Pflüger's Arch. **56**. 372. 1894.
42. Nebelthau, Zur Glykogenbildung in der Leber. Zt. Biol. **28**. 130. 1891.
43. Rolly, Ueber die Neubildung von Glykogen bei glykogenfreien und auf Karenz gesetzten Kaninchen. D. Arch. Med. **83**. 107. 1905.
44. Spiro und Hellin, Die Wirkung von Koffein und Phlorhizin bei arteficieller Nephritis. Experim. Arch. **38**. 368. 1897.
45. Delamare, Glycosurie phlorhizique. Thèse de Paris. **1899**.
46. Casper und Richter, Ueber funktionelle Nierendiagnostik. B. kl. W. **1900**. 643.
47. Ellinger und Seelig, Einfluß von Nierenveränderungen auf den Verlauf des Pankreasdiabetes. Festschr. f. Jaffé. 1901. 349.
48. Stiles und Lusk, On the action of Phlorhizin. Am. journ. phys. **10**. 67. 1903.
49. Grube, On the formation of glycogen in the artificially perfused liver. Journ. of phys. **29**. 276. 1903.

50. Schmid, Ueber den Einfluß von Fettsäuredarreichung auf die Größe der Zuckerausscheidung im Phlorhizindiabetes. Experim. Arch. **53**. 429. 1905.
51. Hartogh und Schumm, Zur Frage der Zuckerbildung aus Fett. Experim. Arch. **45**. 11. 1901.
52. Cremer, Entsteht aus Glyzerin und Fett im Körper höherer Tiere Traubenzucker? Sitzungsber. Ges. Morph. Phys. München. **1902**. Heft 2.
53. Lüthje, Zuckerbildung aus Glyzerin. D. Arch. med. **80**. 98. 1904.
54. Magnus-Levy, Dieses Handbuch. I.
55. v. Noorden, Dieses Handbuch. II.
56. Embden, Salomon, Schmidt, Quellen des Azetons. Hofm. Beitr. **8**. H. 3—4. 1906.
57. Mohr, Ueber die Zuckerbildung aus Eiweiß. Zt. exp. Path. **2**. 467. 1906.
58. Contejean, L'excretion azotée dans le diabète de la phlorhizine. C. rend. soc. biol. **47**. **344**.
59. Lusk, Ueber Phlorhizindiabetes. Zt. Biol. **42**. 31. 1901.
60. Mandel und Lusk, Respiration experiments in phlorhizin diabetes. Am. journ. phys. **10**. 47. 1903.
61. Rubner, Die Gesetze des Energieverbrauchs. 1902.
62. Lusk und Stiles, On the formation of dextrose in metabolism from the endproducts of a pancreatic digest of meat. Am. journ. phys. **9**. 380. 1903.
63. Rosenfeld, Die Fettleber beim Phlorhizindiabetes. Zt. klin. M. **28**. 1895 und **36**. 1898.
64. Levene, Studies in phlorhizin Glycosuria. Journ. of Phys. **17**. 259. 1894.
65. Schenck, Ueber den Zuckergehalt des Blutes nach Blutentziehung. Pflüger's Arch. **57**. 553. 1894.
66. Bendix, Ueber physiologische Zuckerbildung nach Eiweißdarreichung. Zt. phys. Ch. **32**. 6. 479. 1901.
67. Bär, Untersuchungen über Azidose. I. Experim. Arch. **51**. 271. 1904. — Dasselbe. II. **54**. 153. 1906.
68. Geelmuyden, Untersuchungen über Azetonkörper. Skand. Arch. Phys. **11**. 97. 1900.

Sechzehntes Kapitel.

Nerven- und Geisteskrankheiten.

Von

L. Mohr (Halle a. S.).

Zahlreiche klinische Beobachtungen deuten darauf hin, daß bei manchen Geistes- und Nervenkrankheiten Störungen des Stoffwechsels eine unter Umständen bedeutende Rolle spielen. Beweise für diese Wahrnehmungen liegen allerdings bisher nur in spärlichem Grade vor. Die meisten der auf experimentellem Wege ermittelten Daten sind mit durchaus mangelhafter Versuchsanordnung gewonnen und deshalb unbrauchbar; das wenige Brauchbare reicht nicht aus, um die von der Klinik gestellten Fragen zu beantworten. Es ist aber möglich, wenigstens im allgemeinen sich eine Vorstellung über die Beziehungen zwischen Erkrankungen des Nervensystems und Stoffwechselstörungen zu bilden.

Es bedarf wohl keiner besonderen Betonung, daß dem zentralen Nervensystem für den Ablauf der chemischen Prozesse im Körper nicht etwa die Bedeutung zukommt, welche andere Organe, z. B. die Muskeln oder die Leber haben. Die früher gehegte Meinung, welche mit einem ähnlichen Einfluß der geistigen Arbeit auf den Stoffwechsel rechnete, wie er den Muskeln zukommt, ist längst durch einwandsfreie Versuche widerlegt, aus welchen hervorging, daß weder die Wärmebildung [Speck, Atwater (1)] noch der Umsatz von eiweiß- und phosphorhaltigen Substanzen [Oppenheim, Speck, Mainzer (2)] bei geistiger Arbeit ein anderer ist als bei geistiger Ruhe. Es ist ferner gezeigt worden, daß etwa vorhandene Aenderungen des Stoffwechsels in diesen Versuchen zurückzuführen sind auf das unbewußte Mitspielen von Muskelbewegungen, daß sie somit indirekten Aeußerungen des Nervensystems ihre Entstehung verdanken. Auch unter pathologischen Verhältnissen wird man mit diesen indirekten Wirkungen zu rechnen haben. So wird es ohne weiteres verständlich, daß Erkrankungen des Nervensystems den Stoffumsatz in verschiedener Weise beeinflussen, je nachdem sie mit Lähmungen oder Reizzuständen der Muskulatur einhergehen.

Aber nicht die Muskelfunktion allein ist es, welche einen Einfluß des Nervensystems auf den Stoffwechsel vermittelt, auch andere Organe können dafür in Frage kommen. Wenn wir uns an die Experimente Claude Bernard's und seiner Nachfolger über den Zuckerstich und seine Abhängigkeit von dem jeweiligen Zustand der Leber, an die zentral ausgelöste Polyurie und Albuminurie erinnern, wenn wir ferner an die berühmten Versuche von Pawlow über den Einfluß psychischer Vorgänge auf die Sekretion der Verdauungsdrüsen und an die vom vasomotorischen System abhängige Regulation der Wärmebildung und Wärmeabgabe des Körpers denken, so dürfen wir erwarten, daß unter bestimmten pathologischen Bedingungen auch die Funktion dieser Organe in abnormer Weise sich äußern wird.

In der Regel wird es keine Schwierigkeiten bereiten, im einzelnen Falle in bestimmten Abweichungen des Stoffwechsels von der Norm das Wirken dieser Kräfte wieder zu erkennen. Schwieriger ist häufig die Entscheidung, ob in manchen Fällen die beobachtete oder vermeintliche Stoffwechselstörung nicht Folge, sondern Ursache der vorhandenen Erkrankung des Zentralnervensystems ist. Man hat gerade diesem Zusammenhang zwischen Nervensystem und Stoffwechsel einen großen Geltungsbereich eingeräumt und der Lehre von der autointoxikatorischen Entstehung von Geistes- und Nervenkrankheiten eine weite Fassung gegeben. Es wird die Aufgabe zukünftiger chemischer Forschung sein, den Nachweis zu führen, inwieweit dieser Vorgang berechtigt war. Gegenwärtig sind die Grundlagen dieser Lehre noch recht unsicher. Denn nur für einige Erkrankungen des zentralen Nervensystems ist der Nachweis erbracht (Kretinismus, Cholämie, Urämie, Coma diabeticum), daß sie ihre Entstehung chemischen Stoffen verdanken, die im Körper gebildet werden, für andere, in diese Gruppe gebrachte, bleibt eine autointoxikatorische Grundlage vorläufig hypothetisch.

Nach den bisherigen Ausführungen sind somit die Beziehungen zwischen Stoffwechselstörungen und Erkrankungen des zentralen Nervensystems zweifache: die Anomalien können (indirekt) Folge oder Ursache der fraglichen Erkrankungen sein. Im folgenden wird es die Aufgabe sein, diese Beziehungen im einzelnen auf Grund der bisherigen Untersuchungen darzustellen.

A. Ueber den Energieverbrauch bei einigen Nerven- und Geisteskrankheiten.

Nach den vorstehenden Auseinandersetzungen hängt die Größe des Energieverbrauchs bei Nerven- und Geisteskrankheiten, wie in der Norm, im wesentlichen von dem Verhalten der Muskeln ab. Daß aufgeregte, in ständigem Bewegungsdrang sich befindende Geisteskranke einen größeren Energieverbrauch haben müssen als ruhige, stuporöse, ist ohne weiteres verständlich. Auch daß Zitterbewegungen einen Ausschlag in der Höhe des Gaswechsels ausüben, ist nicht weiter auffällig, wenn wir

uns erinnern, wie scharf sich schon ganz geringfügige, vorübergehende Bewegungen bei der Anwendung des Zuntz-Geppert'schen Verfahrens in der Größe des O_2-Verbrauchs äußern. Wichtiger wäre es, festzustellen, ob der Ruheumsatz dauernd ruhiger Kranker unter dem normalen Mittelwert liegt und ob geringere Bewegungen (Zittern, Tic, Athetose etc.) sich auch in der Größe des Tagesumsatzes bemerkbar machen.

Die erste Frage läßt sich weder nach den tierexperimentellen noch nach den am kranken Menschen gewonnenen Tatsachen bestimmt entscheiden. Während Röhrig und Zuntz (3) bei Kurarevergiftung ein Absinken des Gaswechsels um 30—40%, Erler, Pflüger (3) das Gleiche nach Rückenmarksdurchtrennung beim Kaninchen feststellten, haben neuerdings O. Frank und F. Voit (3) bei Kurarevergiftung keine Verminderung der CO_2-Produktion gesehen. Aehnlich divergent, wenn auch nicht so ausgesprochen, sind die Erfahrungen beim Menschen. C. v. Voit (4) fand bei einem Manne, der einen Bruch des achten Halswirbels und eine Lähmung beider Extremitäten hatte, die Kohlensäureausscheidung um 38% geringer als bei einem gesunden Manne bei geringer Bewegung und um 20% geringer als bei einem gesunden Manne in der Nacht. Tigerstedt (5) berechnete den Energieverbrauch einer hungernden, 48,5 kg schweren, hysterischen Frau am 5. Tage eines siebentägigen Schlafes pro Kilogramm auf 24,69 Kalorien, ein Wert, der annähernd gleichkommt dem von Johannson (6) für den Schlaf ermittelten und um 8% geringer ist als die anderen Werte für den Stoffverbrauch im Schlaf [Sondén und Tigerstedt (6)]. F. Kraus (7) fand bei einem Manne mit ausgedehnter Muskellähmung pro Kilo und Minute einen Sauerstoffverbrauch von 4,45 bzw. 5,22 ccm und eine Kohlensäureausscheidung von 3,01—3,55 ccm; Magnus-Levy (8) bei einem völlig apathischen, fast dauernd schlafenden, im höchsten Stadium der Verblödung sich befindenden Paralytiker für den Sauerstoff einen Minuten-Mittelwert von 4,02 ccm und für die CO_2 einen solchen von 3,03 ccm. J. Müller's (9) Kranker mit progressiver Muskelatrophie hatte nach der Nahrungsmenge geschätzt, mit der er sein Körpergleichgewicht behauptete, ebenfalls keinen verminderten Energieumsatz. Wenn man von den normalen Werten absieht, die F. Kraus und A. Magnus-Levy in kurzen Versuchen erzielt haben, weil sie im Grunde für die aufgeworfene Frage nicht verwertbar sind, so darf man aus dem Voit'schen und Tigerstedt'schen Versuch mit einer gewissen Berechtigung die allgemeine Folgerung ziehen, daß dauernde pathologische Ausschaltung der Muskeltätigkeit beim Menschen die Größe des gesamten Energieverbrauchs herabdrückt.

Das Umgekehrte gilt nicht ohne weiteres für Erkrankungen, in denen die Muskulatur sich in einem dauernden oder vorübergehenden Reizzustand befindet. A. Magnus-Levy (10) und Th. Pfeiffer und W. Scholz (11) haben zwar bei Kranken mit Paralysis agitans zeigen können, daß die Höhe des Gaswechsels direkt abhängig ist von dem Ausmaß der Zitterbewegungen, doch ist höchstwahrscheinlich der Tage-

umsatz dieser Kranken nicht erhöht [Pfeiffer und Scholz (11)]. Jedenfalls war das Nahrungsbedürfnis der Kranken von Pfeiffer und Scholz (11) nicht größer als das gleichalteriger, gesunder Vergleichspersonen. Das ist verständlich; denn die solchen Kranken meist durch ihren allgemeinen Kräfte- und Körperzustand aufgezwungene Einschränkung der gesamten gröberen Muskelbewegungen kompensiert zur Genüge den durch das Zittern bedingten Mehrverbrauch. Das Gleiche mag auch bei anderen Kranken der Fall sein; jedenfalls läßt sich das nach dem oft typischen Verhalten solcher Kranken erwarten. So braucht z. B. beim Epileptiker der Stoffverbrauch trotz häufiger Krampfanfälle nicht in toto erhöht zu sein; denn die auf den Paroxysmus folgende lähmungsartige Ruhe kann die Steigerung des Energieaufwands in den Krampfanfällen völlig wettmachen.

Im Gegensatz hierzu darf man mit Bestimmtheit eine Erhebung des Energieverbrauchs über den normalen Mittelwert erwarten, wo grobe Muskelarbeit im pathologischen Bewegungsdrang und allgemeiner körperlicher Unruhe dauernd geleistet wird. In manchen Fällen von Geisteskrankheiten mögen diese Anomalien der Muskeltätigkeit und die dadurch bedingte vermehrte Wärmebildung wenigstens zum Teil die oft so rätselhafte enorme Abnahme des Körpergewichts bedingen. Meist kommt allerdings noch eine Verminderung oder völlige Verweigerung der Nahrungs- und Wasseraufnahme als ursächliches Moment hinzu, um jenen, oft erschreckenden, rapiden Verfall des Körpers bei Geisteskranken herbeizuführen, der ein alltägliches Objekt der klinischen Beobachtung ist. Aber nicht immer lassen sich mit Sicherheit diese Faktoren oder auch einer von ihnen allein dafür verantwortlich machen. Fast übereinstimmend werden von den verschiedensten Autoren Beobachtungen erwähnt, in denen der Ernährungszustand von Geisteskranken sich zusehends verschlechtert, ohne daß von wesentlich verringerter Zufuhr oder verschlechterter Resorption der Nahrung, von abnormen Wasserverlusten oder gesteigerten Ausgaben für äußere Arbeit die Rede sein kann. Vor allem sind es Kranke, die an progressiver Paralyse oder Epilepsie leiden, die diese Eigentümlichkeiten darbieten [E. Mendel, Krafft-Ebing, O. Binswanger, Féré (12) u. a.]. Analoge, gesicherte Beobachtungen, die bei Katatonikern gewonnen sind, teilt neuerdings M. Rosenfeld (13) mit. Trotz Ueberfütterung (Sondenfütterung!) nahm das mit Beginn der Erkrankung rasch gesunkene Körpergewicht nicht, oder jedenfalls nicht im Verhältnis zur Größe der Nahrungsmengen zu; bei einem Kranken konnte trotz enormer Ueberfütterung (bis 82 Kal. pro Kilo) bei fast völliger Muskelruhe und ungestörter Nahrungsresorption der Tod durch Inanition nicht abgewendet werden. Bemerkenswert ist es, daß in den Fällen von M. Rosenfeld nach der Heilung der Psychose das Körpergewicht rasch anstieg bei einer Nahrungszufuhr, welche die zwangsweise während der Krankheit dargereichte weit unterbot. Dabei waren die Ausgaben noch durch Muskelarbeit erhöht. Ich führe in einer kleinen von mir ausgerechneten Tabelle Rosenfeld's Zahlen an.

	Dauer der Fütterung Tage	Kalorienzufuhr pro kg	Gewicht kg
I. 37jährige Frau . . . . Diagnose: Katatonischer Stupor mit Nahrungsverweigerung.	10	28,7—42	+ 0,6
II. a) 47jähriger Mann . . . . . Diagnose: Katatonie, Stereotypien, Wahnideen, Selbstbeschuldigungen, hypoch. Klagen.	14	23,8—60,2	— 1,1
b) Derselbe in einer späteren Periode	12	22,3—78	+ 1,3
III. 32jähriger Mann . . . . Akute Psychose mit starken Sinnestäuschungen. Starker Bewegungsdrang wechselt ab mit Verharren in Stellungen, Grimassieren, Schreikrampf; während der Beobachtung völlige Bettruhe.	11	28— ca. 80	+ 7,6 (vorwiegend Wasserretention)
IV. 50 Jahre alter Mann Katatonischer Stupor a) . . .	8	36—54,7	+ 3,7
b) . . .	$2^1/_2$ Monate	82,8—40	— 9,6
Obduktion ergibt keine anatomischen Veränderungen.			

Es liegt natürlich nahe, in diesen und ähnlichen Fällen, wenn man von abnormen Wasserverlusten absieht, die Wirkung eines den Stoffverbrauch steigernden Giftes im Körper anzunehmen. Doch fehlt vorläufig dafür der Beweis. Mit viel mehr Berechtigung darf man an eine primäre Störung der Wärmeregulation denken, die eine Erhöhung der Wärmeproduktion zur Folge hat. Die Beobachtung Rosenfeld's, daß bei einem seiner Kranken nach der Sondenfütterung Schweißausbrüche auftraten, weisen auf eine Anomalie der Wärmeabgabe hin. Diese kann aber, ebenso wie eine Wärmeretention, eine Vermehrung der Wärmeproduktion bedingen [s. Kapitel Fieber von F. Kraus (14)]. Ich bin überhaupt der Meinung, daß der Faktor der Wärmeregulierung auch beim Menschen bei der Beurteilung der Größe der Wärmeproduktion mehr beachtet werden soll. Insbesondere bei den uns hier beschäftigenden Krankheiten scheint er eine große Rolle zu spielen und geeignet zu sein, auch für die rätselhaften Schwankungen des Körpergewichts bei anderen Geisteskranken ein besseres Verständnis anzubahnen. Jedenfalls ist sicher, daß der wärmeregulierende Apparat bei Paralytikern, Epileptikern und anderen Kranken schlecht funktioniert. Denn wie sollte man die häufigen Temperaturschwankungen der Paralytiker, für die ein zureichender Grund (z. B. infektiöse Erkrankungen) nicht gefunden werden kann, anders als durch mangelhafte Wärmeregulation erklären? Oder die Beobachtung von Max Kauffmann (15), daß Hebephrenen und Paralytiker auf geringe Muskelarbeit (100 mkg!) oder Eiweißzufuhr mit Temperatursteigerungen auf 39,5 ° und darüber reagieren? Wahrscheinlich beruht auch das viel

diskutierte „hysterische" Fieber auf einer primären Störung der wärmeregulatorischen Apparate.

B. Der Eiweißumsatz bei Nerven- und Geisteskrankheiten.

Auch auf den Eiweißumsatz haben die Vorgänge im gesunden wie kranken Nervensystem keinen direkten Einfluß. Den älteren und neueren Versuchen, welche den unveränderten Eiweißumsatz bei psychischer Ruhe und Tätigkeit, im Schlafe und im Wachsein dartun [C. Voit, C. Speck, J. Mainzer (16) u. a.] reihen sich einige Untersuchungen über den Einfluß von Aufregungszuständen bei psychisch Kranken, auf den Eiweißumsatz an. In einem Fall von nervöser Aufgeregtheit hat F. G. Benedikt (17) vergleichende Bestimmungen des N-Umsatzes in der Erregungsperiode und der Ruheperiode gemacht und keinen Unterschied hinsichtlich des Eiweißumsatzes gefunden. Ein Fall von depressivem Irresein mit ruhigen und sehr unruhigen Tagen ergab gleichfalls unveränderten Eiweißumsatz [O. Folin und Ph. A. Shaffer (18)]; ebenso ein Fall von periodischer Lähmung [D. Singer u. F. Goodbody (19)]. Es geht also nicht an, die etwaigen Aenderungen des Eiweißumsatzes, die man bei Geistes- oder Nervenkranken findet, in die Formel zu pressen: Reizzustände im zentralen Nervensystem bedingen erhöhten, pathologische Ruhezustände verminderten Eiweißumsatz. Wo sich überhaupt Abweichungen von der Norm finden, sind vielmehr immer andere Faktoren im Spiel, die dafür verantwortlich zu machen sind. Ich stelle die bisher vorliegenden verwertbaren Angaben hier zusammen.

1. Hysterie.

Entgegen der Behauptung von Gilles de la Tourette und Chatelineau (20), daß im Krampfstadium der Hysterie die N- und Harnstoffausscheidung vermindert, im intervallären dagegen normal sei, hat sich zeigen lassen, daß hier quantitative Unterschiede nicht bestehen [Mainzer (21)]. Die vielen anderen, gelegentlich an Hysterischen ausgeführten Stoffwechseluntersuchungen haben ebenfalls normale Verhältnisse ergeben (v. Noorden, F. Müller u. a.).

2. Epilepsie.

Von Mairet, Lailler (22) u. a. wird angegeben, daß unter dem Einfluß der Anfälle und im Status epilepticus die N- bzw. Harnstoff-Ausscheidung vermehrt sei. Krainski (23) fand bei 5 Epileptikern keine konstanten Beziehungen zwischen N und Anfällen. Jedoch nimmt er an, daß die Harnstoffsynthese bei diesen Kranken gestört sei, und glaubt karbaminsaures NH_3 und eine NH_3-Vermehrung im Blute nachgewiesen zu haben. — A. Fröhner und J. Hoppe (24) haben die N-Ausscheidung bei Epileptikern unter dem Einfluß von Thyreoidea verfolgt; aus ihren Tabellen geht hervor, daß die Thyreoideawirkung auf den Eiweißumsatz die gewöhnliche, auch bei Gesunden beobachtete ist, und daß der Eiweißumsatz ihrer beiden Kranken auch in der thyreoideafreien Zeit normal war.

3. Progressive Paralyse.

Hier liegen einige brauchbare Untersuchungen vor. Otass (25) hat unter 4 Fällen von progressiver Paralyse dreimal eine vermehrte N-Abgabe gefunden. Der Harnstoffanteil war wie in der Norm. Neuerdings hat Max Kauffmann (26) ausgedehnte Untersuchungen an vier Paralytikern angestellt. Sie umfassen mehrere Perioden und zwar im Hunger, mit ausreichender und überreicher Ernährung bei geringer und mittlerer Eiweißzufuhr. Der Eiweißstoffwechsel hungernder Paralytiker unterscheidet sich in nichts von dem gesunder hungernder Personen oder anderer abstinenter Geisteskranker. Auch die ernährten Kranken bieten keine Besonderheiten in der Verwertung der gebotenen Eiweißmenge dar. Bei reichlichster Kalorienzufuhr (60—78 Kalorien pro Kilo) und mittlerer Eiweißzufuhr (0,2 g N pro Kilo) retinieren die Kranken größere Mengen von N. Bei geringerer, aber immer noch ausreichender Kalorienzufuhr (42 Kal.) und geringer Eiweißmenge in der Nahrung (0,11—0,13 g N) geben einige Kranke N vom Körper ab, andere setzen sich damit ins Gleichgewicht, andere setzen sogar geringe Mengen davon an. Im großen und ganzen also normales Verhalten. Das einzige, was ich aus den (mir im Manuskript vorliegenden) Tabellen herauslesen kann, ist eine mangelhafte Adaption an die N-Zufuhr und schwer zu erreichendes Gleichgewicht bei überreicher Ernährung. Die Kranken retinieren große N-Mengen in diesen Mastperioden.

4. Katatonie.

Die Versuche von M. Rosenfeld (27) an vier mit der Sonde ernährten Katatonikern ergaben, daß einige Kranke trotz ungenügender Nahrungszufuhr (nach vorausgegangenem Hunger) die Tendenz zur N-Retention zeigen. Mit steigernder Nahrungszufuhr wächst die Menge des retinierten N. Die Kranken unterscheiden sich darin nicht von gesunden oder rekonvaleszenten Personen, die vom Hunger oder von unzureichender Ernährung zur vollen Nahrung übergehen.

5. Paralysis agitans.

Hier haben die Versuche von J. Leva, besonders aber die von Pfeiffer und Scholz (28) die alte Annahme gründlich widerlegt, daß bei dieser Erkrankung ein vermehrter Eiweißumsatz stattfindet. Das Eiweißbedürfnis und der Eiweißumsatz der Kranken von Pfeiffer und Scholz unterscheidet sich in nichts von dem gleichaltriger gesunder Personen. Auch ihre Reaktion im Eiweißumsatz auf Schilddrüsenzufuhr ist die gleiche. Ebensowenig liegt eine Störung des intermediären Eiweißstoffwechsels vor.

6. Progressive Muskelatrophie.

Der ausführliche Versuch von J. Müller (29) bei einem mit dieser Krankheit behafteten jungen Mann hat ergeben, daß der Eiweißstoffwechsel nicht pathologisch verändert ist; Eiweißansatz ließ sich bei diesem

Kranken leicht erzielen. Die Ausscheidung der N-haltigen Bestandteile war normal. Auch die Kreatinin-Ausscheidung war im Gegensatz zu anderen Beobachtungen (Langer, Jakubowitsch, Weiß) nicht vermindert.

7. Myasthenische Paralyse.

M. Kauffmann (30) hat einen solchen Fall genau untersucht, besonders mit Rücksicht auf den Einfluß der Muskelarbeit auf die Krankheitserscheinungen. In der ersten Versuchsreihe bekam der Kranke 0,24 g N und 42,4 Kal. pro Kilo Körpergewicht in der Nahrung zugeführt. In einer relativ beschwerdefreien Periode retinierte der Kranke 3,57 g N pro die; in einer Periode, in der der Kranke täglich ca. 1000 m auf ebenem Boden zurücklegte und dazu 20 Stufen Steigearbeit verrichtete, setzten typische Krankheitserscheinungen ein und die N-Retention betrug täglich 2,38 g N. In der Nachperiode waren die myasthenischen Symptome zum allergrößten Teil verschwunden; die N-Retention betrug am Tag durchschnittlich 4,30 g. Dieselben Beobachtungen wiederholten sich in zwei weiteren Versuchsreihen. In der ersten bekam der Kranke 0,29 g N und 48,7 Kalorien pro Kilogramm. Er retinierte zunächst pro Tag 4,69 g N; in der zweiten Periode, in der nach Muskelarbeit wieder myasthenische Erscheinungen (allgemeine Mattigkeit, Ptosis) eintraten, 2,26 g N und in der dritten Periode völligen Wohlbefindens 5,52 g N. In der dritten Versuchsreihe wurde eiweißarme Nahrung (0,14 g N) und 44 Kalorien pro Kilo zugeführt. In der ersten Periode verlor der Kranke 0,28 g N, in der myasthenischen 0,96 g und in der dritten setzte er 2,55 g im Tage an. Das Verhältnis von Gesamtstickstoff, Harnstoff und Ammoniak gestaltete sich folgendermaßen. In den Tagen des Wohlbefindens betrug der Harnstoff 82 bzw. 86 % des Gesamt-N; der NH_3-N 3,5 bzw. 3,7 %. Zur Zeit als durch Muskelarbeit Ermüdungssymptome ausgelöst wurden, sank der Harnstoffgehalt und der NH_3-Gehalt stieg an; die entsprechenden Zahlen sind 66,66 % bzw. 62,4 bzw. 74 % Harnstoff und 8,56, 13,23 und 9,1 % NH_3-N. Es besteht also in diesem Fall an den Ermüdungstagen eine Störung der Harnstoffsynthese. Die hohen NH_3-Zahlen deuten auf die Bildung abnormer Säuren hin. In der Tat ließ sich Milchsäure sowohl im Harn der Arbeitstage als auch im Blutserum in größerer Menge (0,132 g im Liter) nachweisen. In diesem wie in zwei anderen Fällen [L. Mohr, K. Boldt (31)] war die Leber erkrankt, und es scheint, daß die myasthenischen Erscheinungen von dem Auftreten intermediärer Produkte (Milchsäure-Mohr) abhängig waren. Hier würde demnach in der Tat eine Autointoxikation vorliegen.

C. Der P-Stoffwechsel.

„Ohne Phosphor kein Gedanke“. Dieses Schlagwort schwebte über allen Versuchen, welche sich mit dem Verhalten des P-Umsatzes bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems beschäftigen. Aus älteren Versuchen hatte man geglaubt, eine Beziehung der P-Ausscheidung

zur Geistestätigkeit herauslesen zu können und schon daher die Berechtigung zur Annahme einer direkten quantitativen Abhängigkeit des P-Umsatzes von der Gehirn- und Nerventätigkeit abgeleitet. von Noorden hat bereits in der ersten Auflage dieses Werkes ausgesprochen, daß diese Schlüsse auf oberflächlichen Untersuchungen basieren. Dieser Satz ist neuerdings bestätigt worden. Es bestehen keine quantitativen Beziehungen zwischen beiden [Mainzer (32)]. In einigen Versuchen hat man Verschiebungen in der zeitlichen Ausscheidung des N und P beobachtet, die ein Sinken des Quotienten $N : P_2O_5$ verursachten. Es läßt sich aber auch hieraus nicht die Möglichkeit herleiten, diese Verschiebung auf Kosten der Gehirntätigkeit zu setzen. Es sind dabei andere Faktoren im Spiel, z. B. Muskeltätigkeit oder geänderte Resorptionsbedingungen. Auch unter pathologischen Verhältnissen läßt sich die vermeintliche Abhängigkeit der P-Assimilation von der Nerven- und Geistestätigkeit nicht aufrecht erhalten. Soweit überhaupt Bilanzen im Phosphorstoffwechsel aufgestellt sind, zeigen sie, daß die Gesamtsumme des Phosphors in den Ausscheidungen gegenüber den Vergleichstagen normal bleibt [Mainzer, Folin und Shaffer (33)]. Man kann somit auch hier mit Bestimmtheit sagen, daß das Gehirn direkt mit dem Phosphorstoffwechsel im krankhaften Zustand nichts zu tun hat.

Wenn überhaupt quantitative Abweichungen vom normalen Verhalten konstatiert werden, so liegt das an anderen Dingen. Nur bei der Paralysis agitans liegt eine exakte Bilanz vor [Pfeiffer und Scholz (34)]. Die Versuchspersonen schieden bei einer Aufnahme von 2—4 g P_2O_5 4—6 g aus; verloren also Phosphor vom Körper. Doch ist dies keine Eigentümlichkeit dieser Krankheit, sondern des Alters der Versuchspersonen. Gleichalterige gesunde Greise, deren Stoffumsatz zum Vergleich bestimmt wurde, zeigten das gleiche Verhalten. Der erhöhte P-Umsatz fällt also dem Greisenalter zur Last. Auch für die in einwandsfreien Versuchen nachgewiesenen Verschiebungen im Verhältnis $N : P_2O_5$ bei verschiedenen Erkrankungen [Hysterie (Mainzer), nervöse Aufregung (Folin u. Shaffer)]. liegen die Ursachen außerhalb des Nervensystems. In erster Linie kommt in Frage die Muskelarbeit, die die Elimination der Phosphorsäure ganz sicher beeinflußt (siehe Magnus-Levy, I. Bd.). Ferner können die Resorptions- und Sekretionsverhältnisse im Magendarmkanal eine Rolle spielen. Der Einfluß der letzteren ist hinlänglich sichergestellt für gewisse Formen der Phosphaturie, die vielfach als nervöses Symptom gedeutet wird. Ein Teil derselben beruht auf abnormen Sekretionsverhältnissen der Salzsäure im Magen, ein anderer auf eigenartigen Resorptionsverhältnissen im Darm, die es bedingen, daß Kalk in größerer Menge als gewöhnlich im Harn ausgeschieden wird [Lit. bei C. Neuberg (35) dieses Handbuch]. Die Annahme, daß psychische oder nervöse Vorgänge Magensekretion und Darmtätigkeit beeinflussen, hat nichts Gezwungenes mehr, seitdem wir durch Pawlow's Untersuchungen die Abhängigkeit der Saftsekretion im Magen und Dünndarm von psychischen

Vorgängen kennen gelernt haben. Es ist möglich, daß die besonders von französischen Autoren gemeldete geänderte Aufteilung des Phosphors im Harn in dem Sinne, daß bei gewissen Erkrankungen die Alkali-, bei anderen die Erdphosphate überwiegen (Gilles de la Tourette, Lailler, Mairet), von diesen Faktoren bedingt wird. Doch sind zunächst noch exakte Beobachtungen, welche die Nahrung und die Ausscheidung auf den Darm berücksichtigen, zur Sicherstellung dieser Angaben nötig.

D. Der Kohlenhydratstoffwechsel.

Spontane, flüchtige und echt diabetische Glykosurien sind bei Erkrankungen des Zentralnervensystems nicht selten. Die Glykosurie ist dabei Folge oder Ursache der Erkrankung im Zentralnervensystem oder beide entstehen auf gleicher Basis (neuropathische Anlage). Wenn wir für unsere Frage von der Erörterung der beiden letztgenannten Möglichkeiten absehen, so läßt sich zunächst folgendes feststellen: Weitaus am häufigsten gehen traumatische Erkrankungen des Gehirns und die traumatischen Neurosen mit Glykosurie einher; ihnen kommen am nächsten die Herderkrankungen des Gehirns; an dritter Stelle stehen die Erkrankungen des Rückenmarks und die funktionellen Neurosen. Eigentliche Psychosen scheinen wenig zur Verbindung mit Diabetes zu neigen; ausgenommen die progressive Paralyse, bei der allerdings die Angaben über die Häufigkeit der Kombination mit Diabetes auseinandergehen [Naunyn, P. R. Siegmund (37) u. a.].

Bei dieser Sachlage kann es nicht überraschen, daß auch alimentäre Glykosurie besonders häufig bei den traumatischen Neurosen (v. Jaksch, v. Strümpell, H. Strauß, van Oordt u. a.) beobachtet wird, während die anderen organischen und funktionellen Erkrankungen des Zentralnervensystems nicht in mehr ausgesprochenem Maße zu alimentärer Glykosurie disponieren als Erkrankungen anderer Organe [v. Noorden (39)]. Die Psychosen sollen sich in dieser Beziehung scharf nach zwei Gruppen ordnen lassen: die sogenannten Degenerationspsychosen sind durch relativ hohe (normale) Toleranz für Kohlenhydrate ausgezeichnet; dahin gehören Idiotie, Manie, Paranoia, Epilepsie, Alkoholismus chronicus nach Ablauf der Geistesstörung; andere, die erworbenen Psychosen zeigen verminderte Toleranz: Amentia, senile Demenz, Paralyse, Delirium tremens [E. Raimann, M. Arndt (40)].

Die übereinstimmenden Beobachtungen über das häufige Vorkommen der Glykosurie bei den Erkrankungen des Zentralnervensystems finden Analoga in experimentellen Erfahrungen. An erster Stelle ist zu erwähnen Claude Bernard's berühmter Stichdiabetes, der bei Verletzung einer bestimmten Stelle am Boden des vierten Ventrikels eintritt, und seine vielfachen Modifikationen, durch die mit Sicherheit die Rolle der Leber an dem Zustandekommen der Glykosurie erwiesen ist. Ob außerdem hierbei noch Pankreas und andere Organe eine Rolle spielen, kann nicht als entschieden angesehen werden Nicht nur durch den

Diabetesstich, sondern auch durch mannigfache Eingriffe in das Nervensystem kann Glykosurie hervorgerufen werden, so durch Exstirpation des ersten Halsganglions des Sympathikus, des zweiten Hals- und ersten Brustganglions, des Ganglion coeliacum, durch Durchschneidung und Reizung der Medulla spinalis in der Höhe des Plexus brachialis, durch Reizung des zentralen Stumpfes nach Vagusdurchschneidung, der Ansa Vieussenii oder Reizung des Nervus depressor, Durchschneidung des Ischiadikus, bei Kaninchen durch experimentelle Erzeugung einer Neuritis im Ischiadikus. Alle diese Glykosurien, auch der Stichdiabetes, sind vorübergehend und dauern längstens wenige Tage. Unter den bei Menschen beobachteten Glykosurien sind manche ein Seitenstück zur Piqûre Claude Bernard's, z. B. die Fälle der Glykosurie bei Apoplexia sanguinea oder Geschwülsten im Pons und in der Medulla oblongata oder benachbarten Teilen. Doch können Erkrankungen des Hirns an anderer Stelle (und auch anderer Teile des Nervensystems) in gleicher Weise wirken. Abgesehen von der für den Menschen nicht ganz sicheren größeren Bedeutung des vierten Ventrikels scheint es auf die besondere Stelle, an der die Erkrankung im Gehirn sitzt, wenig anzukommen; auch gibt es Fälle von traumatischem Diabetes und von den traumatischen Neurosen genug, in denen zwar die Abhängigkeit der Glykosurie oder des Diabetes von der Hirnerkrankung klar scheint, aber keinerlei Anhaltspunkt für eine Herderkrankung vorhanden ist oder bei der Sektion gefunden wird. Es hat also die nervöse Glykosurie in einzelnen Fällen die Bedeutung eines (bulbären) Herdsymptoms, in anderen hat sie diese Bedeutung nicht.

Man hat versucht, die vorübergehenden nervösen Glykosurien vom Diabetes als wesentlich verschieden abzusondern. Dies ist aber, soweit es sich um die Vorkommnisse beim Menschen handelt, nicht durchführbar. Es ist richtig, daß die Glykosurien infolge Nervenkrankheiten vorübergehend sein können, doch sind sie dies keineswegs immer. Manche führen häufig zum richtigen Diabetes und es fehlt nicht an Uebergängen von der ganz flüchtigen, ephemeren, nervösen Glykosurie bis zum schwersten Diabetes (Naunyn).

Beim Zustandekommen aller dieser Glykosurien (ephemeren, diabetischen und alimentären) dürfte der Hauptanteil der Leber zuzuschreiben sein, analog ihrer Beteiligung beim Stichdiabetes. Inwieweit auch das Pankreas eine Rolle dabei spielt, ist nicht sicher. Unter vielen alimentären Glykosurien, die E. Wille (41) bei verschiedenen Nervenkrankheiten beobachtet hat, war nur in zwei Fällen von Apoplexie das Pankreas verändert.

E. Verdauungsorgane.

An anderer Stelle dieses Werkes ist die Frage eingehend besprochen, inwieweit Störungen im Bereich der Verdauungsorgane Ursache von Erkrankungen des Zentralnervensystems sein können, und die hierher gehörige Lehre von den Autointoxikationen klargelegt worden. Hier steht

das im Gefolge von Nerven- und Geistesstörungen beobachtete Verhalten des Verdauungskanals in Frage. Wie die alltägliche Erfahrung lehrt, steht häufig der vermeintliche krankhafte Zustand im Magen und Darm im Vordergrund der subjektiven Klagen der Kranken, ohne daß objektive Anhaltspunkte dafür vorhanden sind. Ebenso häufig, wenn nicht häufiger, lassen sich jedoch auch Sekretionsanomalien und Anomalien der Motilität bei funktionellen und organischen Nervenerkrankungen nachweisen. Allgemein giltige Regeln gibt es jedoch nicht, ob eine bestimmte Krankheit mit erhöhter oder verminderter Sekretion einhergeht. Dies trifft auch für die Psychosen zu, wenn man auch, in Anlehnung an Pawlow's Versuche über die Abhängigkeit der Saftsekretion im Magen von psychischen Vorgängen eine solche erwarten dürfte. Ich führe hier die vorliegenden Untersuchungen an (42): Riva hat den Mageninhalt künstlich ernährter Psychosen einige Stunden nach der Einführung der Nahrung untersucht und in einigen Fällen von Pellagra und Stupor die Salzsäuresekretion vermindert gefunden. v. Noorden fand bei 14 Melancholikern beschleunigte Entleerung des Magens, Hyperazidität, eine genügende eiweißverdauende Kraft und keine Hypersekretion im nüchternen Zustande. Leubuscher (42) macht über die Salzsäureproduktion bei Geisteskranken folgende Angaben: In 12 Fällen von Melancholie fand er bald gesteigerte, bald verminderte Säureproduktion. In 5 Fällen von Manie war dieselbe gesteigert. Bei Paralytikern und Paranoikern ergaben seine Untersuchungen keine besonderen Resultate. Intellektuelle Vorgänge haben nach ihm keinen Einfluß, dagegen fand er, daß mit dauernden Ausfallserscheinungen auf motorischem und psychischem Gebiet eine Abnahme der Salzsäuresekretion eintritt, wie sich das für paralytische Anfälle und bei raschem geistigen Zerfall konstatieren ließ. In Fällen mit starker motorischer Erregung ist die Salzsäure gesteigert und dieselbe Wirkung sollen nach Leubuscher auch katatonische Zustände haben. Bei zunehmendem psychischen Verfall der Paralytiker besteht eine Tendenz zur Hypochlorhydrie (Leubuscher u. Th. Ziehen). Dasselbe Verhalten zeigen funktionelle Psychosen mit nachfolgender Demenz. Den depressiven Formen kommt nach den genannten Autoren eine Neigung zu hoher Salzsäuresekretion zu, während die motorischen Akte keinen Einfluß in dieser Richtung ausüben. Grabe fand die Salzsäureabscheidung bei Geisteskranken normal und konnte nur geringfügige Abweichungen konstatieren. Bei Manien fand er eine Hyperazidität, bei Paralysen eine sehr unregelmäßige Säureproduktion. Die Motilität soll bei der Manie gesteigert, die Stärkeverdauung wegen der hohen Azidität meist verschlechtert sein. Richardson fand bei Melancholia simplex wenig freie HCl, viel organische Säure bzw. saure Salze, gute Motilität. Bei Melancholia agitata mit Depression oder abnormer Erregbarkeit enthielt der Magensaft viel freie HCl und organische Säure, die Motilität war herabgesetzt. Nach Jaschtschenko findet man bei sekundärer Dementia keine Störungen, bei Paralyse und Psychose Herabsetzung der Sekretion. Bei Melancholikern mit mangelhafter Eßlust hängt

die Störung der Magenverdauung augenscheinlich von der Verringerung der Sekretion des Appetitsaftes ab. Möglicherweise ist auch der Nervendrüsenapparat bei diesen Kranken nicht in Ordnung. Bei maniakalischen Kranken ist sowohl die psychische Phase der Verdauung als auch die Appetitphase gestört. Das bei den an Katatonie und Hysterie leidenden Kranken klinisch festgestellte Nachlassen der Gefühle, besonders des Hungergefühls und der Eßlust, steht mit stark ausgesprochener Verringerung, bisweilen auch mit völligem Fehlen der Appetitphase der Verdauung in Zusammenhang. Sobald Besserung der Eßlust eingetreten ist, werden auch entsprechende Aenderungen in der Sekretion des Magensaftes wahrgenommen. Bei der Mehrzahl der Paranoiker geht die Magenverdauung regelmäßig vor sich. Jedenfalls wird Appetitsaft bei Verweigerung der Nahrungsaufnahme in genügender Quantität selbst bei Sondenernährung sezerniert. Es gibt aber auch solche Formen von Paranoia, bei denen Störungen der Verdauung in dieser Richtung beobachtet werden. Die Ursache dieser Erscheinung festzustellen, ist vorläufig noch sehr schwer. Es ist möglich, daß es sich hier um Perversitäten des Geschmacks und Geruchssinns handelt. Bei Kranken, welche lange Zeit mit der Sonde gefüttert werden, entsteht ein besonderer Verdauungstypus, Sekretion und Magensaft im nüchternen Zustand, wobei der Saft sämtliche Eigenschaften von Appetitsaft aufweist.

F. Blut.

Weiße und rote Blutzellen, Zahl und Hb-Gehalt. Charakteristische Veränderungen hat man hier im allgemeinen nicht zu erwarten [Diefendorf, Sepilli (43) u. a.]. Meist handelt es sich um die Merkmale der sekundären, einfachen oder progressiven Anämie. Einige Male hat man Eosinophilie beobachtet [E. Neusser, Krypiakiewicz (44)], ein andermal eine Lymphozytose [Kuhlmann, Burrows (45)]. Wo solches zu beobachten ist, handelt es sich immer um die Aeußerungen komplizierender Erkrankungen. — Die roten Blutzellen sind manchmal vermehrt (bis 8 Mill., Kauffmann); mit ihnen konform geht der Hb-Gehalt, den Kauffmann (46) auf 130 % (nach Gowers) bei hyperkinetischen Psychosen anwachsen sah. Ob es sich um die Folge von Bluteindickung oder um Aenderungen der Blutverteilung handelt, lasse ich unentschieden.

Alkaleszenz. Bei Krampfzuständen soll die Alkaleszenz vermindert sein. Zahlenmäßige Angaben finde ich in der mir zugänglichen Literatur nur bei Kauffmann (50), der bei 4 Alkoholdeliranten, 3 Paralytikern und 2 Epileptikern die Alkaleszenz nach A. Loewy bestimmt hat. Die Werte liegen weit unter der Norm (200 mg NaOH bis 45,2 mg).

Fibringehalt, Gerinnungszeit, abnorme chemische Bestandteile, Giftigkeit. Bei Paralytikern soll das Blut fibrinreich sein (0,2 bis 1,2 %, Kauffmann). Ebenso soll die Gerinnungszeit verkürzt sein [bei Entleerung aus der Vene nach 2 Sekunden Beginn, nach 30 Sek. Beendigung der Gerinnung, Kauffmann (46)]. Einen gerinnungs-

beschleunigenden Stoff, z. B. Cholin, das F. W. Mott u. Halliburton (47) im Blute Beriberi-Kranker nachgewiesen haben, konnte Kauffmann bei seinen Paralytikern nicht finden.

Milchsäure fand Kauffmann (48) im Serum eines Kranken mit myasthenischer Paralyse (0,135 ‰).

Karbaminsaures NH_3 will Krainski (49) im Epileptikerblut nachgewiesen haben; er bringt diesen Befund in ursächliche Beziehung zum epileptischen Anfall, der durch Anhäufung dieser Substanz im Blut ausgelöst werden soll, und bezieht darauf die angeblich toxischen Eigenschaften des Blutes dieser Kranken. Den Beweis glaubt er dadurch erbracht zu haben, daß es ihm angeblich bei Kaninchen gelang, durch Injektion von Epileptikerblut, das während der Anfallszeit entnommen war, typische Krämpfe zu erzeugen. Diese und andere Angaben über die Giftigkeit des Epileptikerblutes sowie über seinen Gehalt an Autozytotoxinen und Antiautozytotoxinen [C. Ceni (49)] können nur mit größter Zurückhaltung betrachtet werden.

G. Liquor cerebrospinalis.

Die Zerebrospinalflüssigkeit ist die Lymphe des Zentralnervensystems und als solche ein Produkt des Stoffwechsels in diesem Organ. Daher könnte man von der Kenntnis ihrer Zusammensetzung wichtige Kriterien zur Beurteilung pathologischer Vorgänge erhoffen. Bisher sind jedoch unsere Kenntnisse über die normale Zusammensetzung so wenig gesichert und übereinstimmend, daß über pathologische Veränderungen sich wenig aussagen läßt. Am meisten Beachtung hat der Nachweis von Cholin in der Zerebrospinalflüssigkeit von Paralytikern, Tabikern, Epileptikern und anderen Nervenkranken gefunden [Mott und Halliburton, Mott und Baratt, J. Donath (50)], weil man sein Vorkommen für pathologisch und für die Folge eines vermehrten Zerfalls von Nervensubstanz hielt. F. Gumprecht (50) hat aber auch in der normalen Lumbalflüssigkeit Cholin nachgewiesen und es ist fraglich, ob es in den genannten Krankheiten nicht deshalb vermehrt erscheint, weil die Menge der Zerebrospinalflüssigkeit im ganzen vermehrt ist. Eine besondere Bedeutung kann es unter diesen Umständen jedenfalls nicht beanspruchen. Bemerkenswert ist ein Befund Donaths bei einem Fall von progressiver Paralyse. Die Zerebrospinalflüssigkeit war reich an fibrinogener Substanz und enthielt Albumosen. Bei einer eklamptischen Frau hat K. B. Hofmann (51) Karbaminsäure, H. Füth und Lockemann (52) Milchsäure nachgewiesen. L. Langstein (53) fand in der Hydrozephalusflüssigkeit eines Kindes Galaktose.

Mehr Beachtung als dieser rein chemischen Seite hat man seit einiger Zeit dem Eiweiß- und Zellengehalt der Zerebrospinalflüssigkeit aus diagnostischen Interessen zugewandt. Die normale Zerebrospinalflüssigkeit ist eiweiß- und zellarm. Bei entzündlichen Prozessen in den Meningen wird die Flüssigkeit eiweißhaltig und zellreich; ebenso wächst der Eiweiß- und Zellgehalt bei Erkrankungen des Rückenmarks und Gehirns, vor-

wiegend bei den auf syphilitischer Basis beruhenden. Die Zellen, die in vermehrten Mengen bei diesen Krankheiten auftreten, sind Lymphozyten.

H. Harnwasser und einige Harnbestandteile.

Die Harnmenge soll bei manischen Zuständen vermehrt, bei depressiven vermindert sein. Ob dieser Unterschied nicht auf Differenzen in der Wasserzufuhr beruht, ist nicht so sichergestellt, daß sich hieraus eine Regel ableiten ließe. Nach dem epileptischen und paralytischen Krampfanfall ist Harnflut sehr häufig; auch der hysterische Paroxysmus ist häufig von Urina spastica gefolgt.

1. Harnsäure.

Der epileptische Anfall soll durch ein charakteristisches Verhalten der Harnsäureausscheidung ausgezeichnet sein (Haig, Krainski, L. Caro): 24—48 Stunden vor dem Anfall Verminderung, nach dem Anfall Vermehrung der Harnsäuremenge im Harn. Aus dem Grad der Verminderung läßt sich der Anfall und seine Intensität vorhersagen (Krainski). Von anderer Seite wird dem widersprochen [C. A. Herter und E. Smith, J. Hoppe, Binswanger-Couvreur (54)] und die Abhängigkeit der Anfälle von der Größe der Harnsäureausscheidung bestritten.

Bei der Chorea haben E. Schreiber und R. Waldvogel (55) Verminderung der Harnsäureausscheidung gefunden. — Die Angaben Haig's (56) über Anomalien der Harnsäureausscheidung bei Migräne, Raynaudscher Krankheit usw. halten einer Kritik nicht Stand.

2. Chlor und Brom.

Die Tatsache, daß die Halogene in den Körpersäften sich vertreten können, hat zu praktischen therapeutischen Maßnahmen bei der Epilepsie geführt. Toulouse und Richet (57) haben, gestützt auf die Tatsache, daß Brom Chlor aus den Säften verdrängt [Nencki und Simanowsky (58)] und daß die Bromwirkung um so schneller eintritt, je weniger Chlor in der Nahrung dem Körper zugeführt wird, für die Epilepsiebehandlung mit Bromsalzen chlorarme Diät empfohlen. Einige Nachprüfungen haben die günstigen Resultate der französischen Forscher bestätigt. Die Gesetze, nach denen sich die Brom- und Chlorausscheidung unter diesen Verhältnissen vollzieht, sind kurz folgende: Bei chlorreicher gemischter Kost werden Bromsalze rasch und in größeren Mengen eliminiert, doch zieht sich die Ausscheidung nach Aussetzen des Mittels längere Zeit hindurch hin [Hondo (59)]. Unter diesen Umständen dauert es lange bis eine therapeutische Bromwirkung eintritt [R. Laudenheimer, Hoppe (59)]. Bei kochsalzarmer Kost stapelt sich Brom bald in wirksamer Menge im Blut und den Sekreten des Organismus an, seine Ausscheidung ist geringer als im ersten Fall; es ist auf diese Weise möglich, einen Teil des Chlors im Körper durch äquivalente Mengen Brom zu ersetzen.

3. Albumin und Albumosen.

Die Ausscheidung von Albumin und Albumosen ist eine häufige Begleiterscheinung von Psychosen, besonders beim Delirium acutum [M. Köppen (60)], dem Delirium tremens (Weinberg, Fürstner, Näcke, H. Liepmann). Ueberhaupt scheint sie Psychosen, die mit Erregungszuständen einhergehen, eigentümlich zu sein. Köppen hat sie unter 80 Psychosen verschiedener Art in 65 % der Fälle gesehen, Weinberg in 30 %, Fürstner in 40 %, Näcke in 82 %, Liepmann in 76 % der Fälle von Delirium tremens. Die Albuminurie und Albumosurie ist entweder dauernd bis zur Genesung oder immer transitorisch auf der Höhe des Erregungsstadiums vorhanden; ihre Intensität hängt direkt von dem Grad der Erregung ab (Köppen). Neben Albumosen ist oft auch ein mit Essigsäure füllbarer Eiweißkörper gefunden worden. Man hat diese Albuminurie in Parallele gesetzt mit der zentralen Albuminurie Claude Bernard's.

Im Gegensatz zu den übereinstimmenden Angaben über das Auftreten von Albumin bei Erregungszuständen stehen die divergierenden Ansichten der Autoren über die Häufigkeit der Albuminurie nach dem epileptischen Anfall. Die Mehrzahl der Autoren sieht in ihr keine besonders häufige Folge des epileptischen Insultes (W. Kleudgen, Fürstner, Binswanger u. a.), während Voisin, H. Huppert u. a. sie in der Hälfte aller Fälle von Epilepsie und zwar beim einzelnen Individuum konstant bei jedem Anfall gefunden haben wollen.

4. Azetonkörper.

Azetonkörper treten bei Geisteskranken unter denselben Bedingungen wie beim gesunden oder kranken Menschen auf, nämlich bei Mangel an Kohlenhydraten in der Nahrung oder bei völliger Inanition [F. Hirschfeld, L. Mohr, Satta, Hoppe u. a. (61). Eine andere Möglichkeit ihrer Entstehung gibt es auch bei Geisteskranken nicht.

5. Milchsäure.

Araki, Inouye und Saiki (62) haben nach epileptischen Krämpfen, P. Zweifel (63) bei Eklampsie und Max Kauffmann (64) in der myastenischen Paralyse Milchsäure gefunden. Es ist fraglich, ob in diesen Fällen die Quelle für die Milchsäure im Harn die gleiche ist. Denn da in der Beobachtung von Kauffmann die Leber sicher erkrankt war, bei der Eklampsie möglicherweise auch, so könnte die Milchsäure aus dem zerfallenden Lebergewebe selbst stammen, während sie bei den Krampfzuständen der Epilepsie höchst wahrscheinlich aus den Muskeln kommt. Das könnte natürlich auch bei der Eklampsie der Fall sein.

6. Harngiftigkeit.

Da besonders in der Pathologie einiger Nervenkrankheiten die Lehre von den Autointoxikationen eine große Rolle spielt, konnte es nicht fehlen,

daß man auch hier Bouchard's Methode der Prüfung der Harngiftigkeit geübt hat. Forschungsobjekt war abgesehen vom Harn bei einigen anderen Krankheiten [period. Lähmung (Goldflam, Crafts, D. A. Singer und Goodbody)] der von Epileptikern [Voisin und Péron, Voisin und Petit, Féré, L. Ferranini u. a. (65)]. Die Meinungen selbst der Anhänger der Methode gehen auseinander und ihre Resultate widersprechen sich. — Man wird auch hier dieselben Bedenken über den Wert der Methode äußern müssen, die an anderen Stellen dieses Werkes zum Ausdruck gebracht wurden.

Literatur.

1. C. Speck, Untersuchungen über die Beziehungen der geistigen Tätigkeit zum Stoffwechsel. Experim. Arch. **15**. 81—84. — Atwater, Woods u. Benedikt, Metabolism of nitrogen and carbon in the human organism. U. S. Dep. of agricult. Bull. **44**. (Respiration exp. No. 4. S. 51 ff.) 1897.
2. H. Oppenheim, Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Harnstoffs. Pflüger's Arch. **23**. 446. 1880. — C. Speck, s. No. 1. — C. v. Voit, Physiologie des Stoffwechsels. Hermann's Handb. d. Physiologie. **6**. I. T. S. 209. — Hier die ältere Literatur. — Luciani, Das Hungern. 1890. — Mainzer, Geistige Tätigkeit und Harnstoffwechsel. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. **1902**. — Schterbac, Zur Lehre von dem qualitativen und quantitaven N- und P-Umsatz unter dem Einfluß der psychischen Tätigkeit. Ref. Maly Tch. **1890**. S. 367.
3. Röhrig u. Zuntz, Zur Theorie der Wärmeregulation etc. Pflüger's Arch. **4**. 57. 1871. — N. Zuntz, Kurarevergiftung und Stoffwechsel. Pflüger's Arch. **12**. 522. 1876. — O. Frank u. F. Voit, Zersetzungen im tierischen Organismus bei Ausschaltung der Muskeln durch Kurare. Zt. Biol. **41**. 309. 1901. — Erler, Arch. f. Anat. u. Physiol. **1876**. S. 557; zit. bei Voit, s. No. 2, S. **204**. — Pflüger, Pflüger's Arch. **18**. 321. 1878; zit. bei C. v. Voit, s. No. 2. S. **204**.
4. C. v. Voit, s. No. 2. S. 204.
5. Tigerstedt, Das Minimum des Stoffwechsels beim Menschen. Nord. med. Arch. Festschr. Ref. Maly Tch. **1897**. 653.
6. Johannson, Ueber die Tagesschwankungen des Stoffwechsels. Skand. Arch. Phys. **8**. 85. 1898. — Sondén u. Tigerstedt, Ueber die Respiration und den Stoffwechsel der Menschen. Skand. Arch. Phys. **6**. 1 ff. 1895.
7. F. Kraus, Ueber den Einfluß von Krankheiten, besonders von anämischen Zuständen auf den respiratorischen Gaswechsel. Zt. klin. Med. **22**. 462.
8. A. Magnus-Levy, Der Einfluß von Krankheiten auf den Energiehaushalt im Ruhezustand. Zt. klin. Med. **60**. 214. 1906.
9. J. Müller, Stoffwechseluntersuchungen bei einem Fall von progressiver Muskelatrophie. Habilit.-Schrift. Würzburg 1896; ref. in Boas Arch. **3**. 282. 1897.
10. A. Magnus-Levy, Ueber den respiratorischen Gaswechsel unter dem Einfluß der Thyreoidea sowie unter verschiedenen pathologischen Zuständen. B. klin. W. **30**. 650. 1895.
11. Th. Pfeiffer u. W. Scholz, Ueber den Stoffwechsel bei der Paralysis agitans und im Senium. D. Arch. Med. **63**. 368. 1899.
12. E. Mendel, Die progressive Paralyse. Berlin. 1880. (Hier die ältere Literatur!) — Krafft-Ebing, Progressive Paralyse. Nothnagel's Handb. d. Path. u. Ther. **9**. 37. — Binswanger, Die Epilepsie. Nothnagel's Handb. d. Path. u. Ther. **12**. I. T. 241. — Féré, Die Epilepsie. Paris. 1890.

13. M. Rosenfeld, Ueber den Einfluß psychischer Vorgänge auf den Stoffwechsel. Allg. Ztschr. f. Psych. u. psych.-gerichtl. Med. **63**. 367 ff. 1906.
14. F. Kraus, Fieber und Infektion. Dieses Handb. **1**. S. 578 ff.
15. Max Kauffmann (Halle), Physiologisch-chemische Untersuchungen bei der progressiven Paralyse. Naturforschervers. Stuttgart. 1906.
16. C. v. Voit, s. No. 2. — C. Speck, s. No. 2. — H. Oppenheim, s. No. 2. — Mainzer, s. No. 2.
17. F. G. Benedikt, N-Ausscheidung während nervöser Aufgeregtheit. Amer. journ. of phys. **6**. 398 ff.
18. O. Folin u. Ph. A. Shaffer, Ueber Phosphatstoffwechsel. Amer. journ. of phys. **7**. 135—151. Ref. Maly Tch. **1902**. 743.
19. H. Douglas Singer u. Fr. W. Goodbody, A case of familiary periodic paralysis. Brain. **1901**. 257.
20. Gilles de la Tourette, Die Hysterie nach den Lehren der Salpetrière. Leipzig u. Wien. **1899**. S. 321—330.
21. Mainzer, zit. bei Binswanger, Die Hysterie in Nothnagel's Handbuch. Spez. Path. u. Therapie. **12**. I. T. S. 673.
22. Mairet, C. rend. soc. biol. **99**. 328. 1884. — Lailler, C. rend. soc. biol. **99**. 572. 1884. — Voisin, C. rend. soc. biol. **1892**. 332—333. — M. Dide et M. Stenuit, La polyurie et l'excrétion de l'urée dans l'épilepsie. Ref. Neurol. Centralbl. **1899**. 966. — H. Oppenheim, Lehrb. der Nervenkrankh. **4**. Aufl. 1905. II. Bd. 1214.
23. E. W. Krainski, Zur Pathologie der Epilepsie. (Russisch.) — Ueber Störungen im Stoffwechsel bei Epileptikern. Neurol. Centralbl. **16**. 697 u. 698. 1897 und Allg. Zeitschr. f. Psych. u. Nervenkr. **54**. 612. 1897.
24. Fröhner u. Hoppe, Der Stoffwechsel von Epileptikern unter dem Einfluß der Schilddrüsenfütterung. Psychiatr. Wochenschr. **1899**. Nr. 35. S. 313 ff.
25. J. Otass, Ueber Stoffwechseluntersuchungen bei Paralytikern. Inaug.-Diss. Dorpat 1903. Ref. Ctb. med. Wiss. **1904**. 395.
26. Max Kauffmann, s. Nr. 15.
27. M. Rosenfeld, s. Nr. 13.
28. J. Leva, Klinische Beiträge zur Paralysis agitans mit Berücksichtigung des Verhaltens des Harns. Deutsch. Ztschr. f. Nervenheilk. **2**. 75 ff. 1891. — Th. Pfeiffer u. W. Scholz, l. c. s. Nr. 11 (hier die gesamte Literatur!).
29. Joh. Müller, l. c. s. Nr. 9. — Langer, Ein Fall von progress. Muskelatrophie. D. Arch. Med. **32**. 395. — Jakubowitsch, Pseudo-Hypertrophie bei Kindern. Neurol. Ctb. **1884**. 279. — Weiss, Ein Fall von progress. Muskelatrophie. Wien. med. W. 1877. 701 u. **1883**. 613.
30. Max Kauffmann, Stoffwechseluntersuchungen bei einem Fall von myasthenischer Paralyse. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. **20**. S. 299 ff. 1906.
31. L. Mohr, Ein Beitrag zur myasthenischen Paralyse. B. klin. W. **1903**. Nr. 46. — K. Boldt, Ueber einen Fall von myasthenischer Paralyse. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. **20**. 39. 1906.
32. Mainzer, l. c. s. Nr. 2.
33. O. Folin u. Ph. A. Shaffer, l. c. Nr. 18.
34. Th. Pfeiffer u. W. Scholz, l. c. Nr. 11.
35. Neuberg, Phosphaturie s. dies. Handbuch.
36. Gilles de la Tourette, Soc. de biol. 23 avril 1892 und l. c. Nr. 20. — Lailler, C. rend. soc. biol. **99**. 572. 1884. — Mairet, C. rend. soc. biol. **99**. 328. 1884. — Schterbak, Beiträge zur Lehre von der Abhängigkeit des P-Um-

satzes von gesteigerter oder herabgesetzter Gehirntätigkeit. Neurol. Centralbl. **10.** 171. — Féré u. Herbert, C. rend. soc. biol. 26 mars **1892.** — Féré, Ibidem. 23 avril **1892.** — Voisin, Ibidem. 23 avril **1892.** — Olivière, Ibidem. 23 avril **1892.**

37. B. Naunyn, Der Diabetes mellitus. Nothnagel's Handb. d. Path. u. Ther. **1906.** S. 66 ff. (Vollständige Literatur über Glykosurie u. Erkrankungen d. Nervensystems.) — P. R. Siegmund, Beitrag zur Lehre der Urinveränderungen bei Geisteskrankheiten. Allg. Zeitschr. f. Psych. etc. **51.** 602 ff. 1895.

38. R. v. Jaksch, Alimentäre Glykosurie. XVII. Kongr. i. Med. 1896. — v. Strümpell, Zur Aetiologie der alimentären Glykosurie. B. klin. W. **1896.** Nr. 46. — H. Strauß, Ueber neurogene und thyreogene Glykosurie. D. med. W. **1897.** Nr. 18 u. 20. Ders. B. klin. W. **1898.** Nr. 51. Ders. Char. Ann. **22.** — van Oordt, Alimentäre Glykosurie bei Krankheiten des Nervensystems. M. med. W. **1898.** Nr. 1 u. 2 ff. (Literatur!) — F. Mendel, Ueber das Vorkommen der alimentären Glykosurie bei Neurosen und bei den traumatischen Erkrankungen des Nervensystems. Inaug.-Diss. Würzburg 1896. — E. Wille, Die alimentäre Glykosurie und ihre Beziehungen zu Pankreasaffektionen. D. Arch. Med. **63.** 546 ff. — M. Arndt, Ueber alimentäre und transitorische Glykosurie bei Gehirnkrankheiten. Zeitschr. f. Nervenheilk. **10.** 419. 1897. — J. Strauß, Ueber das Nebeneinandervorkommen von Idiotie und Diab. mell. etc. D. Arch. Med. **65.** 588. 1900 und Untersuchungen über alimentäre „spontane“ und diabetische Glykosurien etc. Zt. klin. M. 39. 1900. (Literatur.) — Haedke, Ueber metatraumatische alimentäre Glykosurie. D. med. W. **1900.** 501.

39. von Noorden, Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. Berlin 1901. 3. Aufl. S. 22.

40. J. Strauß, l. c. Nr. 39. — M. Arndt, l. c. Nr. 39. — E. Raimann, Ueber Glykosurie und alimentäre Glykosuric bei Geisteskranken. Zeitschr. f. Heilkunde. **23.** 1902. 1 ff.

41. E. Wille, l. c. Nr. 38.

42. Riva, Neurol. Centralbl. **1883.** S. 141. — Grabe, Pet. med. W. **1891.** S. 30. — C. von Noorden, Klinische Untersuchungen über die Magenverdauung bei Geisteskranken. Arch. f. Psych. **18.** 547 ff. 1886. — Leubuscher, Klinische Untersuchungen über die Säureabscheidung bei Nerven- und Geisteskranken. Neurol. Centralbl. **1891.** 287. — Leubuscher u. Ziehen, Klinische Untersuchungen über die Salzsäureabscheidung des Magens bei Geisteskranken. 1892. — Richardson, Die Sekretion bei Geisteskranken. Ref. Maly Tch. **1902.** 673. — Jaschtschenko, Ueber die Magenverdauung mit besonderer Berücksichtigung der sekretorischen Funktion der Magendrüsen bei Geisteskranken. (Russisch.) Ref. Ctb. Bioch. **1.** 224. 1903.

43. Diefendorf, Blutveränderungen bei progressiver Paralyse etc. Amer. journ. of med. scienc. **126.** 1047 ff. 1903. (Literatur.) — Sepilli, Untersuchungen über das Blut von Geisteskranken. Ref. Maly Tch. **1882.** 214.

44. Neusser — zit. bei Krypiakiewicz, Einige Beobachtungen über das Blut der Geisteskranken. Neurol. Centralbl. **1892.** 489. — Bruce, Ref. B. klin. W. **1903.** Nr. 42. Lit.-Auszug S. 61.

45. H. Kuhlmann, The blood in epilepsy. State hosp. bull. **1897.** Nr. 1. Ref. Neurol. Centralbl. **1897.** 699. — Burrows, A study of leucocytosis associated with convulsions. Amer. journ. of med. sc. **117.** 503. 1899. — Sabrazès und L. Mathis, Mitteilungen über den Zustand des Blutes bei Syphilis, Tabes und allgemeiner Paralyse. C. rend. soc. biol. **54.** 74.

46. Max Kauffmann, l. c. Nr. 15.
47. F. W. Mott u. W. D. Halliburton, Note on the blood in a case of beri-beri. Brit. med. Journ. 29th Jul. **1899**. — F. W. Mott, Vier Vorlesungen aus der allgemeinen Pathologie des Nervensystems. Deutsch von Wallach. Wiesbaden. **1902**. 67 ff.
48. Max Kauffmann, l. c. No. 30.
49. Krainski, l. c. Nr. 23. — Mairet et Vires, Note sur la toxicité du sérum sanguin des épilept. C. rend. soc. biol. **5**. Nr. 23. 1898. — C. Ceni, Ueber das Wesen und die Spezifität der im Blutserum der Epileptiker enthaltenen toxischen Stoffe. Centralbl. f. Psych. u. Nervenh. **1905**. 213. — Derselbe, Ueber einige charakteristische spezifische Antitoxine im Blutserum der Epileptiker. Ibidem. 372. — Derselbe, Autocytotoxine und Antiautocytoxine im Blute der Epilept. Neurol. Centralbl. **1903**. 398. — Derselbe, Ueber einige Eigentümlichkeiten der toxikologischen Wirkungen des Blutes Epileptischer. Centralbl. f. Nervenkr. **1900**. 626. — C. A. Herter, Notes on the toxic properties of the blood in epilepsy. Journ. of neur. and ment. diseases. **26**. 721. 1899. Ref. Neurol. Centralbl. **1899**. 267. — G. Sala u. O. Rossi, Zur Frage über einige angebliche toxische und therapeutische Eigenschaften des Blutserums von Epileptikern. Centralbl. f. Nervenheilk. **1902**. 852. — H. Gerhartz, Zur Blutserumbehandlung der Epilepsie. Neurol. Centralbl. **1904**. 835. — H. Wende, Erfahrung über die Blutserumbehandlung der Epilepsie. Inaug.-Diss. Leipzig 1902.
50. F. W. Mott u. W. D. Halliburton, l. c. Nr. 49. — F. W. Mott, l. c. Nr. 49. — F. Gumprecht, Cholin in der normalen und pathologischen Spinalflüssigkeit und die physiologische Funktion desselben. 18. Kongr. i. Med. 324 ff. — J. Donath, Das Vorkommen und die Bedeutung des Cholins in der Zerebrospinalflüssigkeit bei Epilepsie etc. Zt. phys. Ch. **39**. 526. 1903.
51. Hofmann, zit. bei F. Blumenthal, Ueber Zerebrospinalflüssigkeit. Ergebn. Phys. Herausgeg. von Asher u. Spiro. I. Jahrg. 1. Abt. S. 285. (Literatur.)
52. H. Füth u. G. Lockemann, Ueber den Nachweis von Fleischmilchsäure in der Zerebrospinalflüssigkeit Eklamptischer. Centralbl. f. Gynäk. **1906**. 41—43. — G. Lockemann, Ueber den Nachweis von Fleischmilchsäure in Blut, Urin und Zerebrospinalflüssigkeit eklamptischer Frauen. M. med. W. **53**. 299.
53. L. Langstein, Zur Kenntnis der Zerebrospinalflüssigkeit in einem Fall von chronischem Hydrocephalus. Jb. Kindhk. **58**. 925.
54. A. Haig, Harnsäure als ein Faktor bei der Entstehung von Krankheiten. Berlin. **1902**. S. 224 ff. — Krainski, l. c. No. 23. — Caro, Ueber die Beziehung epileptischer Anfälle zur Harnsäureausscheidung. D. med. W. **1900**. Nr. 19. — Herter u. Smith, New York med. Journ. **1892**. — Hoppe, Epilepsie und Harnsäure. Wien. klin. Rundsch. **1903**. Nr. 34. — Binswanger (-Couvreur), l. c. Nr. 12. 237.
55. E. Schreiber u. Waldvogel, Beiträge zur Kenntnis der Harnsäureausscheidung etc. Experim. Arch. **42**. 69. 1899.
56. A. Haig, l. c. Nr. 56.
57. Toulouse u. Richet, Rev. de Psychiatr. **1900**. Nr. 1.
58. Nencki und Siemanowsky, Das Chlor und die Halogene im Tierkörper. Experim. Arch. **34**. 313. 1894.
59. Toulouse, Ingestion du sel et élimination de brome dans l'épilepsie. Sem. méd. **1904**. Nr. 46. 372. — Laudenheimer, Verhalten der Bromsalze im Körper der Epileptiker. Neurol. Centralbl. **16**. 538. 1897. — Derselbe, Ebendas. **20**. 772. 1901. — Hondo, Zur Frage der Substitution des Chlors durch Brom. B. klin. W.

1902. Nr. 10. 205. — Hoppe, Die Beziehungen der Bromwirkung zum Stoffwechsel des Epileptikers. Neurol. Centralbl. **25**. 993. 1906.

60. Weinberg, Ueber transitorische Albuminurie bei dem Delirium tremens und über Behandlung desselben. B. klin. W. **1876**. Nr. 32. — Fürstner, Ueber Albuminurie bei Alkoholisten. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. **6**. 755. 1876. — Naecke, Beiträge zur Lehre des Delirium tremens etc. D. Arch. Med. **25**. 1880. — M. Köppen, Ueber Albuminurie und Propeptonurie bei Psychosen. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. **20**. 825ff. 1889. — H. Liepmann, Ueber Albuminurie, Albumosurie etc. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. **28**. 570. 1896. — M. Huppert, Albuminurie ein Symptom des epileptischen Anfalls. Virch. Arch. **59**. 367. — Karrer, Zur Albuminurie bei Epilepsie. B. klin. W. **1875**. 372. — Richter, Ueber das Vorkommen von Eiweiß im Urin paralytisch erkrankter Irren. Arch. f. Psych. u. Nervenkr. **6**. 565. 1876. — Kleudgen, Albuminurie ein Symptom des epileptischen Anfalls. Arch. f. Psych. u. Nervenkr. **11**. 478. — Siegmund, l. c. Nr. 38. (Literatur!) — O. Binswanger, l. c. No. 12. 235. — I. Voisin u. A. Péron, Arch. de neurol. **23**. 353. (Vollständige Literatur!)

61. Hirschfeld, Beobachtungen über die Azetonurie und das Coma diabet. Zt. klin. M. **28**. 176. 1895 und **31**. 212. 1897. — L. Mohr, Ueber diabetische und nicht diabetische Autointoxikationen mit Säuren (Acidosis). Berlin **1904**. (Literatur!) — Waldvogel, Die Azetonkörper. Stuttgart 1904. (Literatur!) — J. Hoppe, Ueber die Bedeutung der Azetonurie etc. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. **39**. 1174. 1905. (Literatur!)

62. Jnouye u. Saiki, Ueber das Auftreten abnormer Bestandteile im Harn nach epileptischen Anfällen. Zt. phys. Ch. **37**. 205. — Araki. Ueber die Bildung von Milchsäure und Glykose bei Sauerstoffmangel. Zt. phys. Ch. **15**. 363. 1891.

63. P. Zweifel, Das Gift der Eklampsie und die Konsequenzen für die Behandlung. M. med. W. **53**. 297—99.

64. Max Kauffmann, l. c. Nr. 30.

65. J. Voisin u. A. Péron, Recherches sur la toxicité des urines chez les épilept. Arch. de neurol. **23**, **24** u. **25**. 1892/93. Ref. Centralbl. f. Neurol. **1894**. 629. — Denny et Chouppe, Soc. des hôp. **1892**. **24** juin. — Féré, Ibidem. — Voisin, Ibidem. — Voisin, Sur la toxicité des urines chez les épileptiques avant, pendant et après les accès paroxystiques. Sem. méd. **1892**. 262. — Goldflam, Ueber periodische familiäre Paralyse. Zt. klin. M. **19**. Suppl. 240. 1891. — Crafts, Amer. journ. of med. sc. **1900**. 651. — D. A. Singer und Fr. W. Goodbody, l. c. Nr. 19. — A. J. Karpinsky, Ueber die Autointoxikation bei der Myotonie. Neur. Centralbl. **18**. 565. 1899. — L. Ferrannini, Autointossicazione ed epilessia. Ref. Neur. Centralbl. **18**. 603. 1899. — Mairet u. Bosc, Recherches sur la toxicité des urines des épileptiques. Arch. de phys. 4. 12. **1892**.

Siebzehntes Kapitel.

Erkrankungen der Knochen und Gelenke.

Von

L. Mohr (Halle a. S.).

A. Allgemeiner Ernährungszustand, Energieverbrauch.

a) Osteomalazie. Der Grundumsatz bei Kranken mit Osteomalazie ist bisher nicht quantitativ bestimmt worden. Seine Kenntnis wäre jedoch wünschenswert mit Rücksicht auf einige Theorien über die Krankheit, von denen die eine mit einer abnormen Funktion der Keimdrüsen [H. Fehling (1)], die andere mit einer solchen der Schilddrüse [E. Hoennicke (2)] rechnet.

Der Ernährungszustand geht mit der Schwere der Erkrankung im allgemeinen zusammen. In der Regel leidet mit jeder Exazerbation der Krankheit der Allgemeinzustand; die Kranken magern ab und gehen bei progressivem Krankheitsverlauf an den Knochen schließlich an Marasmus zugrunde. Mit der Besserung der Krankheit, sei sie spontan oder durch operative oder andere therapeutische Maßnahmen zustande gekommen, steigt das Körpergewicht und bessert sich der Allgemeinzustand bis zur Rückkehr zur Norm. Aus dem klinischen Verhalten kann man jedenfalls nicht auf abnorme allgemeine Stoffwechselvorgänge schließen. Das Auf und Ab des Kräfte- und Ernährungszustandes hängt in erster Linie von der mangelhaften Nahrungsaufnahme und in manchen Fällen von der, mit der Kachexie verbundenen unvollkommenen Resorption der Nahrung ab [z. B. in dem zweiten Versuch von S. Neumann (3)]. Wo diese Faktoren nicht im Spiele sind, zeigt es sich, daß der Nahrungsbedarf der Kranken durchaus in normalen Bahnen sich bewegt [R. v. Limbeck, L. R. von Korczynski (4)].

b) Auch bei der Rachitis ist der mit Beginn der Erkrankung einsetzende Gewichtsverlust zum größten Teil auf Kosten der mangelhaften Nahrungsaufnahme und der gestörten Resorption im Darm (Durchfälle!) zu setzen. Dazu kommt hier der Erfolg des nicht selten vorhandenen Fiebers. Sobald die ersten stürmischen Erscheinungen der Krankheit

abgelaufen sind und keine komplizierenden Erkrankungen (Tuberkulose, Enteritis etc.) vorliegen, erhält sich der Kräfte- und Ernährungszustand der Kinder, und nicht selten findet man bei wohlgenährten Kindern die ausgesprochenen Zeichen der Rachitis. Genauere Angaben über Nahrungsbedarf und Nahrungsumsatz bei rachitischen Kindern fehlen, und man ist bei der Beurteilung dieser Zustände allein auf die klinische Beobachtung angewiesen.

B. Der Eiweißstoffwechsel.

a) Osteomalazie. v. Limbeck's (5) Kranke setzte bei einer täglichen Zufuhr von ca. 9,5 g N in 6 Tagen 7,37 g N an. S. Neumann's (6) Kranke verloren alle N, nur bei seiner ersten und dritten Kranken beobachtete er nach der Kastration N-Ansatz. Doch ist zu bemerken, daß bei allen, besonders aber bei der zweiten Kranken, die Eiweißausnutzung schlecht war, und daß beim zweiten Fall sicher auch der N-Gehalt (und Gesamtbrennwert) der Nahrung zu niedrig war. v. Korczynski's (7) erste Kranke setzte in 20 Tagen 11,99 g N an; die zweite verlor in zwei Perioden (darunter eine mit Ovarinfütterung) N, setzte aber in den ersten Perioden an; der Gesamtverlust beträgt in 19 Tagen 0,337 g. Ich habe die bei der Osteomalazie erhobenen Daten in folgender Tabelle zusammengestellt.

Autor	Versuchsdauer Tage	Kalorienzufuhr pro Kilo während des Versuchs	Tägliche N-Zufuhr	N-Bilanz
v. Limbeck	6	Mittel 980 (Körpergewicht nicht angegeben)	9,29—9,68	+ 7,37
S. Neumann				
Nr. 1. a) Vor d. Kastration . . .	5	—	9,62	—13,66
b) Nach d. Kastration . .	5	—	11,09	+ 2,379
Nr. 2. a) Vor d. Kastration . . .	5	—	11,03	— 0,17
b) Vor d. Kastration . . .	5	—	7,7	— 6,88
c) Nach d. Kastration . .	5	—	4,3	— 9,56
Nr. 3. c) Schwang. vor d. Hysterekt.	5	—	10,08	— 1,176
d) Nach d. Geb. u. Hysterekt.	5	—	12,32	+ 8,899
L. R. von Korczynski				
Nr. 1. a)	5	37 (roh)	19,865	+ 8,836
b)	5	32 „	8,805	+ 0,145
c)	5	35 „	16,479	+ 1,530
d)	5	34 „	16,479	+ 0,406
e) Ovarintabl.	4	34 „	16,479	+ 1,080
Nr. 2. a)	5	36	17,05	+ 1,529
b)	5	37	16,34	+ 0,0704
c)	5	35	16,34	— 0,3372
d) Ovarin 6mal 0.25 g . .	4	35	16.34	— 1,5906

Die Mischung der N-haltigen Bestandteile weicht von der Norm nicht ab [M. Beck (8)].

b) Segelken (9) hat in einem Fall von Myelom mit einer täglichen Zufuhr von 12,2 g N und 1897 Kalorien N-Gleichgewicht erzielt.

c) A. Johannessen (9a) hat in einem Fall von Arthritis deformans im Kindesalter den Eiweißstoffwechsel untersucht und keine grobe Abweichungen von der Norm gefunden. (Die Unregelmäßigkeit der N-Ausscheidung erklärt sich wohl aus den Schwankungen, welche die Zufuhr von Eiweiß aufweist). Die Kranke retinirte große Mengen von N.

1. Ca, Mg und P_2O_5.

Die größte Beachtung hat man schon immer dem Verhalten der Erdalkalien und der Phosphorsäure geschenkt. Man glaubte daraus auf die Vorgänge in den kranken Knochen und Gelenken (Arthritis deformans) schließen und auch Anhaltspunkte für die Beurteilung des Wesens der Osteomalazie und Rachitis gewinnen zu können. Lassen wir vorerst die Theorie beiseite, so haben wir mit folgenden Tatsachen zu rechnen.

a) Osteomalazie. Der osteomalazische Knochen verarmt an mineralischen Bestandteilen und wird reicher an organischer Substanz (10). Als Beispiel führe ich eine von den vielen Analysen aus alter und neuer Zeit, die Analyse von J. Galimard und P. König an (11).

Gesunder Knochen enthält	58,59 % Fett.
Kranker „ „	70,92 % „

(von einem 7jähr. osteomalaz. Mädchen)

Bei 100° getrocknet enthält

gesunder Knochen	38,35 % Ossein,	55,84 % $Ca_3(PO_4)_2$,	6,33 % $CaCO_3$,	0,79 % $Mg_3(PO_4)_2$,
kranker „	50,03 % „	38,07 % „	6,38 % „	0,49 % „

Je nach dem Stadium, in dem sich die Krankheit befindet, wechseln die Zahlen, und sie sind auch bei den verschiedenen Knochen im einzelnen Falle verschieden. Während z. B. der Schenkelknochen im angeführten Beispiel 44,97 % Asche und 55,03 % organische Substanz enthielt, war im Hinterhauptsknochen 53,9 % anorganische und 46,11 % organische Substanz enthalten. Schon in der Norm haben ja die einzelnen Knochen nicht genau die gleiche Zusammensetzung, und bei der Osteomalazie sind es gerade die langen Röhrenknochen und die Knochen des Beckens, welche am meisten verändert sind. — Wichtig ist, daß die Abnahme der mineralischen Substanz gleichmäßig alle Bestandteile betrifft, und nicht der Kalk vorwiegend vermindert ist, wie Mörs u. Muck (12) angegeben haben. — Die Zunahme der organischen Substanz erfolgt auf Kosten des Fettes und (im angegebenen Beispiel) der leimgebenden Substanz. Letzteres Verhalten ist jedoch nicht die

Autor	Versuchsdauer	Durchschnitt der täglichen Einnahme			Gesamt-Einnahme		
	Tage	CaO	MgO	P_2O_5	CaO	MgO	P_2O_5
v. Limbeck	6	0,4941	—	—	2,9649	—	—
*S. Neumann							
Nr. 1. a)	5	2,2520	0,4035	2,7844	11,260	2,0177	13,9920
b)	5	2,5961	0,4277	3,2608	12,9803	2,1386	16,3040
Nr. 2. a)	5	3,2957	0,4028	3,6162	16,4786	2,0139	18,0810
b)	5	1,3331	0,3323	2,1902	6,6658	1,5615	10,9510
c)	5	0,7299	0,1534	1,2515	3,6495	0,7668	6,2573
Nr. 3. a)	5	3,9344	0,5228	3,900	19,6720	1,6140	19,5000
b)	5	4,1738	0,5428	4,2762	20,8690	1,7139	21,3810
c)	5	2,4804	0,4019	2,9398	12,4022	2,0098	14,6990
d)	5	2,8092	0,4432	3,5784	14,0459	2,2159	17,8920
L. R. von Korczynski							
Nr. 1. a)	5	1,2699	—	5,8828	6,3495	—	29,4140
b)	5	1,4039	—	3,6272	7,0195	—	18,1360
c)	5	1,0099	—	4,1496	5,0495	—	20,7840
d)	5	1,0099	—	4,1496	5,0495	—	20,7480
e)	4	1,0099	—	4 1496	4,0396	—	16,5984
Nr. 2. a)	5	0,5367	—	3,7245	2,6835	—	18,6225
b)	5	1,0062	—	4,0893	5,0310	—	20,4465
c)	5	1,0062	—	4,0893	5,0310	—	20,4465
d)	4	1,0062	—	4,0893	4,0248	—	16,3572
Ferd. Sauerbruch							
a)	11	0,788	—	2,020	5,6 [1])	—	14,140
b)	10	0,808	—	1,531	5,656 [1])	—	10,717
c)	7	0,860	—	1,816	6,079 [1])	—	12,713
Goldtwait, Painter, Osgood und Crudden							
a)	8	0,57	—	1,50	4,56	—	12,0
b)	8	0,72	—	—	5,76	—	—
Hotz							
Nr. 1. a)	10	2,01	—	3,53	20,1237	—	35,3127
b)	11	2,05	—	3,49	22,5594	—	38,4269
c)	10	1,93	—	3,47	19,3535	—	34,7201
d)	8	1,89	—	3,77	15,1857	—	30,1847
Nr. 2. a)	8	1,34	—	2,76	10,7790	—	22,1478
b)	12	1,47	—	2,62	17,6655	—	31,4773
c)	7	1,33	—	2,62	9,3158	—	18,3888
d)	8	1,36	—	2,85	10,9195	—	22,8193

1) Auf 7 Tage umgerechnet.

Gesamt-Ausgabe			Bilanz			Bemerkungen
CaO	MgO	P_2O_5	CaO	MgO	P_2O_5	
5,607	—	—	— 2,6421	—	—	
11,6518	2,8245	19,9289	— 0,3918	— 0,8068	— 6,0069	Beginnende Osteom.
7,1984	1,6462	9,9940	+ 5,7819	+ 0,4924	+ 6,3100	Nach Kastration.
15,8962	2,3032	13,9910	+ 0,5826	— 0,2893	+ 4,0900	Schwere Form d. Osteom. vor d. Kastration.
6,2018	1,8612	7,7475	+ 0,4640	— 0,2997	+ 3,2040	Nach Chloroformnarkose.
3,1372	0,8612	4,6962	+ 0,5123	+ 0,0944	+ 1,5611	Nach Kastration.
15,721	2,3358	31,0420	+ 3,951	— 0,7218	— 11,5420	Florides Krankheitsstad.
18,1461	1,2940	11,0400	+ 2,7229	+ 0,4199	+ 10,3410	Gebessert.
9,9687	1,7218	13,2569	+ 2,4335	+ 0,2880	+ 1,4421	Rezidiv in d. Schwangerschaft.
12,0626	1,6208	14,5152	+ 1,9833	+ 0,5451	+ 3,3768	Nach Hysterektomie.
4,6769	—	23,0852	+ 1,6726	—	+ 6,3288	Mittelschwerer Fall, der gebessert wurde.
6,4806	—	16,3634	+ 0,5389	—	+ 1,7726	
5,0041	—	14,7365	+ 0,0454	—	+ 6,0115	
5,8235	—	16,6852	— 0,7740	—	+ 4,0628	
5,5170	—	16,0602	— 1,4774	—	+ 0,5382	6 mal tgl. 0,25 g Ovarin.
3,8075	—	16,9683	— 1,240	—	+ 1,6542	Schwerer nicht gebessert. Fall.
7,180	—	19,7496	— 2,1490	—	+ 0,6996	
4,7417	—	15,6896	+ 0,2893	—	+ 4,7569	
4,3917	—	13,0444	— 0,3669	—	+ 3,2128	6 mal tgl. 0,25 g Ovarin
6,07	—	11,354	— 0,47	—	+ 2,786	Infantile Osteomalazie.
3,549	—	8,932	+ 2,107	—	+ 1,785	Phosphor - Lebertran 0,01 : 100 tgl. 1 Teelöff.
7,242	—	11,129	— 1,163	—	+ 1,584	Ohne Phosphor.
5,60	—	12,32	— 1,04	—	— 0,32	Zahlen zitiert nach Hotz.
4,08	—	—	+ 1,68	—	—	Nach Kastration.
19,5214	—	33,9380	+ 0,6023	—	+ 1,3747	Gebesserter Fall.
20,2817	—	35,5047	+ 2,2777	—	+ 2,9222	Phosphor tgl. 1 mg.
19,8771	—	31,0229	— 0,5236	—	+ 3,6972	
15,0831	—	26,0110	+ 0,1026	—	+ 4,1737	
12,7340	—	21,3248	— 1,9550	—	+ 0,8230	Schwerer Fall.
17,3238	—	32,2935	+ 0,3417	—	— 0,8162	Tgl. 1 mg Phosphor.
9,3404	—	18,1070	— 0,0246	—	+ 0,2818	
12,1583	—	21,1377	— 1,2388	—	+ 1,6816	

Regel; ja C. Schmidt (13) hat sogar angegeben, daß das Ossein ganz aus dem osteomalazischen Knochen verschwinde. Es ist aber möglich, daß diese Angabe auf eine mangelhafte Analyse zurückzuführen ist. Denn schon A. Friedleben (14) gibt an, daß es vom ausgiebigen Behandeln des Knochens mit Salzsäure abhängt, ob man Glutin erhält oder nicht. — Mehrfach ist angegeben worden, daß der osteomalazische Knochen milchsäurehaltig sei [C. Schmidt, Drivon, J. Steiner, Mörs u. Muck (15)]. Von anderer Seite (16) wird dieser Befund vermißt und überhaupt für den im frischen Zustand untersuchten Knochen abgelehnt. Die chemische Zusammensetzung des osteomalazischen Knochens, welche im wesentlichen von allen Autoren übereinstimmend angegeben wird, macht ihr Vorhandensein vollkommen unmöglich. Bei der Anwesenheit einer freien Säure müßten saure Salze im Knochen gefunden werden; es ist aber ein Ueberschuß an Basen vorhanden [M. Levy (17)]. Auch müßte zunächst die Kohlensäure als schwächere und locker gebundene Säure aus dem Knochen ausgetrieben werden, was nicht der Fall ist; es nimmt nicht eine Säure vor der andern, sondern beide in derselben Proportion ab.

Das Schicksal der abgebauten Mineralsubstanzen verfolgte man auf verschiedenen Wegen: Harnwege, Darm, Milch [Gusserow (18)], Speichel- und Schleimdrüsen, Bronchien [Pagenstecher (19)]. Vielfach hat man in den Harnwegen Konkremente gefunden, die keine Urate enthielten und nur aus phosphorsauren Salzen bestanden [Bouley und Hanot, O. Langendorff und Mommsen, Wulf (20)]. Die wesentliche Rolle als Ausscheidungsorgan spielen die Nieren und der Darm. Im Harn hat man bald vermehrte, bald verminderte Ausscheidung von P_2O_5 und Ca gefunden [Höxter, Fehling, Mommsen u. Langendorff (21)]. Ein sicheres Urteil über das Verhalten dieser Substanzen bei der Osteomalazie läßt sich jedoch nur durch die gleichzeitige Kontrolle der Einfuhr und Ausscheidung im Harn und Kot gewinnen. Andere Analysen sind nicht zu verwerten.

Ich stelle in einer Tabelle (S. 856—857) die bisherigen Untersuchungen zusammen (22).

Aus der Tabelle geht zunächst hervor, daß in einigen Fällen in der Tat Verluste an Kalk auf der Höhe und Ansatz von Kalk im Besserungsstadium der Erkrankung zu verzeichnen sind. In andern findet Kalkansatz statt, auch ohne daß ein therapeutischer Erfolg vorlag. So geht der zweite Fall von S. Neumann, der von ihm als äußerst schwere, mit dem Tode endigende Form bezeichnet wird, mit Kalkansatz, und der von H. Senator (23) berichtete, mit eintretender Heilung (unter Oophoringenuß) mit erhöhter Kalkausscheidung im Harn[1]) einher. Daraus muß man

1) Ob nicht doch in diesem Falle Kalkretention stattgefunden hat, ist wegen fehlender Angaben über den Kalkgehalt der Nahrung nicht zu entscheiden.

schließen, daß das Verhalten des Kalkes nichts Charakteristisches bei der Osteomalazie darbietet. Es geht nach meiner Ansicht unter diesen Umständen nicht an, aus dem Verhalten des Kalkes ohne weiteres auf Knochenanbildung oder Knocheneinschmelzung zu schließen; dafür ist die rein klinische Beobachtung weit mehr und ganz allein geeignet. Das gilt natürlich auch für die Beurteilung der therapeutischen Eingriffe.

Meine Auffassung, daß aus dem Verhalten der Kalkausscheidung bei diesen Fällen nicht auf die Vorgänge am Knochen geschlossen werden darf, wird gestützt durch die Bilanzkurven der Phosphorsäure. Wir haben oben gesehen, daß Kalk- und Phosphorsäureabnahme im Knochen Hand in Hand gehen; man müßte daher auch eine Parallelität in den Ausscheidungen erwarten. Das ist, wie bekannt, in der Norm schon nicht der Fall, und ist es bei der Osteomalazie noch viel weniger. Negative Kalkbilanzen gehen mit der Retention großer Phosphorsäuremengen und negative Phosphorbilanzen mit Kalkansatz einher. Und wo die Bilanz beider Stoffe gleichförmig verläuft, besteht ein sehr grobes quantitatives Mißverhältnis. Es zeigten sich auch hier wie beim gesunden Menschen die außerordentlichen Schwierigkeiten in der Deutung positiver und negativer Kalk- und Phosphorsäurebilanzen. So wahrscheinlich es ist, daß bei der Knochenerweichung Mineralbestandteile im Harn und Kot verloren gehen, und daß diese Substanzen im Körper zurückbleiben, wenn der Knochen konsolidiert wird, so sicher ist es, daß wir aus den bisherigen Untersuchungen über diese Vorgänge ein klares Bild nicht gewinnen können. Von einer besseren Kenntnis des physiologischen Phosphor- und Kalkstoffwechsels wird die richtige Deutung der Dinge abhängen.

Auch die Magnesiabilanz ist bald negativ, bald positiv, ohne daß gesetzmäßige Beziehungen zu den klinischen Aeußerungen der Krankheit und zum Verhalten des Kalks vorhanden sind. Von einer Substitution des Kalkes durch Magnesium im osteomalazischen Knochen, wie einige annehmen [Oechsner, de Connick, Chabrié (24)], ist nicht die Rede.

b) Rachitis. Die chemischen Veränderungen des Knochens sind auch bei der Rachitis sehr auffällig. Die Verarmung an Mineralbestandteilen kann sehr hochgradig sein, so daß statt 65 % anorganischer Substanz nur 20 % vorhanden sind (25). Im Gegensatz zur Osteomalazie sind es häufig in erster Linie die platten Knochen, welche mineralstoffarm werden, entsprechend der klinischen Beobachtung, daß hier häufig zuerst die abnorme Weichheit auftritt. Im allgemeinen darf man aber annehmen, daß der ganze Körper absolut an Aschenbestandteilen verarmt.

In den folgenden Tabellen gebe ich einige Vergleichszahlen, die H. Brubacher (26) gewonnen hat.

	Gesundes Kind. Frühgeb. 28. Woche. 38 cm lang, 1169 g schwer.	Gesundes Kind. Totgeb. 36. Woche. 47 cm lang, 1875 g schwer.	Rachitisches Kind. (Rachitis congenita.) ca. 8. Monat. 41 cm lang, 1838 g schwer.
	Frische Substanz.		
Wasser %	80,75	75,28	78,01
Fett %	3,95	8,42	9,47
Asche %	3,00	3,12	1,74
CaO	1,04	1,13	0,44
MgO	0,04	0,04	0,02
P_2O_5	1,09	1,15	0,67
SiO_2	0,01	0,005	0,01
Fe_2O_3	0,01	0,01	0,02
	Fettfreies, trockenes Organ.		
Asche %	19,60	19,11	13,94
CaO	6,83	6,95	3,53
MgO	0,30	0,22	0,28
P_2O_5	7,12	7,03	4,84
SiO_2	0,07	0,03	0,05
Fe_2O_3	0,08	0,08	0,12
	In 100 Aschen.		
CaO	34,82	36,37	25,32
MgO	1,56	1,42	1,60
P_2O_5	36,33	36,77	34,74
SiO_2	0,37	0,17	0,39
Fe_2O_3	0,40	0,43	0,89

Was hier in dieser Tabelle bei einem rachitischen Kinde festgestellt ist, wiederholte sich auch bei drei andern, von Brubacher analysierten. Während aber in den Knochen und im ganzen Körper der Aschengehalt in absoluter Menge abnimmt, ist der Kalkgehalt in den Weichteilen ein höherer beim rachitischen als beim normalen Kinde [H. Brubacher, W. Stöltzner (27)]. Nur bei einem Kinde Brubacher's, dessen Alter nicht näher bekannt war, schätzungsweise aber 1—2 Jahre betrug, war der Gehalt an Asche und Kalk in dem trockenen, fettfreien Muskel etwas geringer als beim normalen Kinde gleichen Alters, der Aschegehalt der trockenen und fettfreien Leber verhält sich, wie der der beiden übrigen rachitischen Kinder, während ihr Kalkgehalt ziemlich gering war.

Die nur spärlichen Untersuchungen über die Kalkausscheidung bei der Rachitis haben zu entgegengesetzten Resultaten geführt: Im Harn fanden K. B. Lehmann, G. Rüdel, Seemann, A. Baginsky u. a. (28) normale oder verminderte, Marchand (28) u. a. vermehrte Kalkabgabe. In den Fäzes rachitischer Kinder fanden Petersen, A. Baginsky u. a. (28) mehr Kalk als in den Darmentleerungen gesunder Kinder, und zwar bei angeblich normalen Mengen Phosphorsäure. Alle Schlüsse, die die einzelnen Autoren aus ihren Versuchen gezogen haben, sind nicht stichhaltig, da sie die Kalkzufuhr nicht, und immer nur einen Ausfuhrweg be-

rücksichtigt haben. Nur von Zweifel (29) liegen bei einem 1 Jahr und 8 Monate alten, florid rachitischen Kinde Kalkbilanzen vor. Hier seine Resultate:

	Zufuhr an kohlens. Kalk	Ausfuhr Harn	Ausfuhr Kot	Total	Bilanz
7tägiger Versuch: 1900 ccm $^2/_3$ Milch mit 13 % Milchzucker und 1,2 % Kochsalz.	14,34	0,320	3,824	4,144	+ 10,20
7tägiger Versuch: 1900 ccm $^2/_3$ Milch mit 13 % Milchzucker und 1,2 % NaCl.	19,4996	0,148	11,097	11,245	+ 8,2546
5tägiger Versuch: 1900 ccm $^2/_3$ Milch mit 13 % Milchzucker.	15,0629	0	7,9955	—	+ 7,0674
5tägiger Versuch: 1900 cm $^2/_3$ Milch ohne Zucker und Kochsalz. Lebertran.	11,064	0	8,4918	—	+ 2,5742

Daraus geht hervor, daß auch das florid-rachitische Kind Mengen von Ca im Körper zurückbehielt, die größer waren, als bei dem gesunden Versuchskind von Forster (30).

c) Arthritis deformans und chronischer Rheumatismus. Nachdem schon von Drachmann und Stokvis (31) auf die verminderte P_2O_5-Ausscheidung hingewiesen worden war, fanden v. Noorden und K. Belgardt (32) die Kalkausscheidung neben Phosphorausscheidung vermindert. Es wurde täglich retiniert

CaO	1,28	bzw.	0,75
MgO	0,06	„	0,034
P_2O_5	1,13	„	1,13

Auch A. Johannessen (33) fand bei chronischer Arthritis eines Kindes niedrige Phosphorzahlen im Harn (die Analyse des Kotes fehlt).

A. Pribram (34) fand bei Osteoarthritis deformans in drei Fällen annähernd normale Werthe für die P_2O_5-Ausscheidung (1,564 bzw. 2,06 bzw. 1,648 g). In einem Falle mit mäßiger Gelenkdeformität 0,802 g P_2O_5. Diese und M. Schüller's Angaben, welcher bei Osteoarthritis eine Verminderung des Kalkes im Harn, sowie eine Vermehrung desselben in den Gelenkenden gefunden hat, werden dadurch wesentlich beeinträchtigt, daß der Kalk- und Phosphorsäuregehalt der Nahrung und des Kotes nicht bekannt ist.

C. Die Resorption der Nährstoffe.

a) Osteomalazie. So lange schwerere Allgemeinstörungen fehlen, scheint auch die Resorption der Nährstoffe gut von statten zu gehen.

Je weiter der Marasmus fortschreitet, desto größer ist anscheinend die Gefahr, daß auch die Nahrungsresorption leidet. Die bekannten Zahlen für die Eiweißresorption stelle ich in folgender Tabelle zusammen; die Fettresorption ist nur einmal geprüft [R. v. Limbeck (35)]; sie war normal.

Resorption.

	N %		N %
v. Limbeck (35)	93,1	S. Neumann (35) Ia)	86,05
Korczynsky (35) Ia)	92,66	b)	94,94
b)	89,4	IIa)	70,75
c)	94,49	b)	70,54
d)	92,73	c)	64,77
e)	94,21	IIIc)	89,09
IIa)	93,21	d)	98,19
b)	91,85		
c)	91,38		
d)	90,85		

Der Gehalt des Kotes an Phosphorsäure und Kalk ist im allgemeinen sehr wechselnd. Auffallend ist aber, wie häufig Werte für die Phosphorsäure gefunden werden, welche weit höher sind, als unter normalen Verhältnissen. Dabei ist durchaus nicht die Regel, daß die Größe der Phosphorausscheidung im Kot mit dessen Kalkgehalt oder mit der Höhe der Kalkzufuhr parallel geht, wie dies unter normalen Bedingungen der Fall ist. — Auch der Anteil der Kalkausscheidung im Kot ist gegen die Norm im allgemeinen erhöht. Doch ist auch hier kein Regelmaß vorhanden. Ich stelle in folgender Tabelle die Zahlen zusammen (36).

Autor	P_2O_5 % der Einfuhr	CaO % d. Gesamt-Ausfuhr
v. Limbeck	—	70,16
Goldtwait, Painter, Osgood und Crudden a)	29,3	31,81
b)	—	25,00
S. Neumann Nr. 1 a)	55,53	83,47
b)	23,26	89,23
Nr. 2 a)	57,8	97,42
b)	49,4	85,72
c)	35,96	94,39
Nr. 3 a)	63,64	96,12
b)	9,12	96,86
c)	42,65	93,03
d)	38,51	92,20
L. R. v. Korczynski Nr. 1 a)	13,57	69,16
b)	37,08	80,43
c)	16,09	75,80
d)	27,89	83,65
e)	37,35	90,77

Autor		P_2O_5 % der Einfuhr	CaO % d. Gesamt-Ausfuhr
L. R. v. Korczynski Nr. 2	a)	39,18	75,1
	b)	53,82	89,36
	c)	29,09	88,42
	d)	34,31	86,23
F. Sauerbruch	a)	45,90	81,98
	b)	30,76	67,82
	c)	51,90	71,40
Hotz Nr. 1	a)	51,15	93,14
	b)	48,9	92,98
	c)	52,62	92,30
	d)	47,21	92,84
Nr. 2	a)	57,09	90,73
	b)	53,1	90,13
	c)	58,6	90,95
	d)	59,8	90,12

b) Rachitis. Ueber die N- und Fettausnutzung liegen hier keine Untersuchungen vor. — Die angebliche Vermehrung des Kalkgehaltes des Kotes (Petersen, Baginsky u. a.) ist bereits oben erwähnt. Zweifel (37) hat neuerdings bei fettreicher und fettarmer Nahrung bei einem rachitischen Kinde die wasserlöslichen und äther-alkohollöslichen Kalksalze bestimmt. Er fand, daß mit größerem Fettgehalt des Kotes die Kalkseifen zu und die wasserlöslichen Salze abnehmen und umgekehrt. — Der totale Verlust an Kalk war nicht besonders groß.

D. Blut.

Bei der Osteomalazie hat man einige Mal die Charaktere des chlorotischen Blutes beobachtet [v. Jaksch, F. Winckel, E. Eisenhardt (38)]. Ob man das mit den Ovarien in Zusammenhang bringen darf, deren Entfernung nach Breuer und Seiler ähnliche Veränderungen im Gefolge hat, ist unsicher. — Abgesehen von einer Vermehrung der eosinophilen Zellen (Neusser) hat man im übrigen alle Spielarten der sekundären Anämie zu erwarten. — Auch bei der Rachitis sind Aenderungen in morphologischer Beziehung gefunden worden, die Aehnlichkeit mit chlorotischen haben [A. Schiff, J. L. Morse (39) u. a.]. Im Großen und Ganzen kommen auch hier die verschiedensten Veränderungen in der Zusammensetzung vor, ohne daß sie charakteristisch für die Krankheit sind [J. Loos, O. Vierordt (40) u. a.].

Besondere Aufmerksamkeit hat man dem chemischen Verhalten des Blutes geschenkt. Sowohl bei der Osteomalazie als auch bei Rachitis hat man eine Säure (Milchsäure) im Blut vermutet und eine Abnahme der Alkaleszenz vorausgesetzt, in einigen Fällen von Osteomalazie auch gefunden [v. Jaksch, Fehling, Eisenhardt (41)]. G. Kobler (42) hat bei der Analyse der Blutasche Vermehrung der Schwefelsäure und

Abnahme des Natrongehaltes nachgewiesen. In anderen Fällen ist die Reaktion normal gefunden worden [v. Limbeck, H. Senator (43)]. Die Abnahme des Alkaleszenzgrades ist, wie bei anderen marantischen Krankheiten, die zur Anämie führen, von der Abnahme der Eiweißkörper im Blut abhängig und nicht von dem Auftreten einer charakteristischen Säure.

Bei der Rachitis hat W. Stöltzner (44) durch ausgedehnte Versuche gezeigt, daß die Alkaleszenz normal bleibt.

E. Harn.

1. Farbe.

Bei der Ochronose wird ein Harn entleert, der entweder bereits schwarze Farbe hat oder beim Stehen an der Luft sofort nachdunkelt. H. Albrecht und E. Zdarek (45) konnten ferner nachweisen, daß der Harn in ihrem Fall Fehling'sche Lösung und ammoniakalische Silberlösung reduzierte und im Aetherextrakt mit Eisenchlorid eine rasch verschwindende Grünfärbung gab. Der die Schwarzfärbung des Knorpels und Harns bedingende Körper war stickstoffhaltig; danach handelt es sich in diesem Falle um die Ausscheidung einer Alkaptonsäure oder eines ihrer Derivate. L. Langstein (46) fand bei der Untersuchung des Harns in einem Falle von D. Hansemann und bei der Analyse des Knorpels in einem Falle von L. Pick (47) keinen Anhaltspunkt für die Annahme, daß die schwarze Farbe des Harns und Knorpels durch Alkaptonsäure bedingt sei; er hält den Farbstoff für ein Melanin.

2. Milchsäure.

In einigen Fällen von Osteomalazie hat man Milchsäure im Harn gefunden (Winckel, Mörs und Muck, Langendorff und Mommsen, Kier), weit häufiger sind jedoch die negativen Befunde [F. A. Hoffmann u. a. (48)]. Da die Säure auch unter anderen Bedingungen gefunden wird, sind die positiven Befunde jedenfalls nicht charakteristisch für Osteomalazie und beweisen nicht das, was sie in pathogenetischer Beziehung nach Ansicht der Autoren sollten.

3. Bence-Jones-Eiweißkörper.

Im Jahre 1848 untersuchte H. Bence-Jones (49) zum ersten Male den Harn eines Mannes mit angeblicher Osteomalazie, der die merkwürdige Eigenschaft zeigte, daß er beim Erwärmen auf 56° eine Trübung zeigte, die beim völligen Erhitzen auf 100° verschwand, um beim Erkalten wieder aufzutreten. Er konnte ferner feststellen, daß dieser Harn mit Salpetersäure und anderen Mineralsäuren ebenfalls in der Kälte eine Fällung gab, die beim Erhitzen wieder verschwand und gleichfalls beim Erkalten wieder auftrat. Wie J. Dalrymple (50) berichtet, handelte es sich in diesem Falle nicht um Osteomalazie, sondern um eine, anscheinend maligne Tumorbildung in den Knochen. Seit dieser Zeit sind mehr als 100 ähnliche Beobachtungen gesammelt worden (51).

H. Bence-Jones, Kühne, Huppert u. a. (52) hielten die im Harn gefundene Substanz für eine Albumose; A. Magnus-Levy (53) hat zuerst nachgewiesen, daß es sich um einen echten Eiweißkörper handelt, und zwar in allen bisher bekannten Fällen um den gleichen. Seine Eiweißnatur ist neuerdings von E. Abderhalden und O. Rostoski (54) dadurch wohl sichergestellt worden, daß es ihnen gelang bei der Hydrolyse der Substanz Tyrosin abzuspalten. Auch die Darstellung der Krystalle dieses Körpers ist gelungen [A. Gutterink u. C. J. de Graaff (55)]. Der Körper wird oft in großen Mengen im Harn ausgeschieden (15—36 g A. Magnus-Levy u. a.). Im einzelnen Falle können sie jedoch wechseln. Im Falle von Magnus-Levy (56) betrug die Menge 40 % des Gesamtharnstickstoffs. Manchmal tritt gleichzeitig auch gewöhnliches Albumen im Harn auf. — Außer im Harn ist die Substanz im Mark des kranken Knochens [Parkes Weber, Hutchison und Macleod (57)] im Blut, Lymphdrüsen, Exsudatflüssigkeit [H. Ellinger (58)] nachgewiesen worden.

Aus rechnerischen Ueberlegungen glaubte A. Magnus-Levy (59) annehmen zu sollen, daß die Substanz unmöglich aus dem erkrankten Knochenmark stammen könne, und nahm deshalb eine Entstehung der Substanz durch Umwandlung der Eiweißstoffe der Nahrung an; doch ist bisher eine Abhängigkeit der quantitativen Ausscheidung des Bence-Jones'schen Eiweißkörpers vom Eiweißgehalt der Nahrung nur einmal in dem Sinne nachgewiesen, daß bei höherem Eiweißumsatz größere Mengen der Eiweißkörper ausgeschieden wurden ais bei niedrigem [F. Voit u. Salvendi (60)]; in der Mehrzahl der Beobachtungen bestand eine solche Abhängigkeit nicht [F. Parkes Weber, E. Allard und S. Weber u. a. (61)].

Von großer Bedeutung ist die Tatsache, daß der Bence-Jonessche Eiweißkörper bei einer ganz bestimmten Erkrankung des Knochenmarkes auftritt, der Myelomatose, worauf zuerst O. Kahler (62) hingewiesen hat. Eine Ausnahme machen anscheinend nur die Beobachtungen von S. Askanazy, und A. Raschke's (63). In Askanazy's Fall soll eine Lymphämie vorgelegen haben; da auch das Myelom unter dem Bilde der Leukämie verlaufen kann, ist die Möglichkeit, daß es sich in diesem Fall doch um eine solche gehandelt hat, vorhanden. Raschke's Fall war angeblich eine schwere Osteomalazie. Auch hier ist die Möglichkeit vorhanden, daß es sich um Myelom handelte.

F. Zur Pathogenese der Osteomalazie und Rachitis.

Im Mittelpunkt aller Betrachtungen über die Entstehung der Osteomalazie und der Rachitis stehen die lokalen Veränderungen am Skelett. Es zeigt aber die klinische Erfahrung, daß sich darin das Wesen dieser Krankheiten nicht erschöpft. In der Mehrzahl der Fälle sind auch andere Organe (Muskeln, Nerven) erkrankt und häufig stehen die Veränderungen am Knochen durchaus nicht in der ersten Reihe der Symptome. Hypothesen, welche mit dieser Tatsache nicht rechnen,

können daher von vornherein keinen Anspruch auf allgemeine Geltung beanspruchen.

Vollkommen unbefriedigend sind daher alle diejenigen Erklärungsversuche, welche in einem primären Kalkmangel die Ursache der Osteomalazie und Rachitis sehen, mag er vermutet werden in einer fehlerhaften Beschaffenheit der Nahrung [Kalk-Kochsalzdefizit, Seemann, Zander, P. Zweifel (64)], in mangelhafter Resorption der Kalksalze [HCl-Mangel im Magen, Seemann, Zweifel (64)], Störung der Darmresorption], in abnormen Kalkverlusten durch die Wirkung abnormer Säuren im Blut oder im Knochen [Milchsäure, Kohlensäure des entzündeten Markes, Pommer, Rindfleisch, Wachsmuth (65)] oder in erhöhtem Kalkverbrauch bei genügender oder ungenügender Kalkzufuhr (puerperale Osteomalazie). Alle diese Vorstellungen scheitern an der Tatsache, daß nicht eine einzige dieser Möglichkeiten, wenn überhaupt vorhanden, beim wachsenden oder erwachsenen Menschen je in einem Maße zum Ausdruck kommen kann, um entsprechende pathologische Wirkungen zu entfalten. Auch der Hinweis auf klinische und experimentelle Erfahrungen aus der Tierpathologie, wonach die Darreichung kalkarmen Futters oder die Verabfolgung von Milchsäure rachitis- oder osteomalazieähnliche Veränderungen der Knochen erzeugt [Guérin, Tripier, E. Voit, Roloff, J. Stilling und v. Mering, Heitzmann, F. Hofmeister und Siedamgrotzki u. a. (66)] macht jene Annahmen nicht wahrscheinlicher. Denn einmal ist der Beweis, daß die Knochenbrüchigkeit der Tiere, welche spontan auftritt, auf Kalkmangel in der Nahrung oder auf Säurewirkung beruht, nicht erbracht [E. Heiss (66)]. Ferner handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle von experimentell erzeugter Knochenbrüchigkeit nicht um Osteomalazie oder Rachitis, sondern um Osteoporose [W. Stöltzner und Miwa (67); nur in dem Versuche von E. Voit (68) sind Veränderungen von Knochen festgestellt (v. Buhl), die denen bei Rachitis des Menschen gleichen. Doch ist gerade in diesem anscheinend beweiskräftigsten Versuch das quantitative Verhalten des Kalks im Körper des rachitischen Tieres prinzipiell von dem verschieden, welches man beim rachitischen Kinde beobachtet. Während bei der experimentellen Rachitis die absolute und relative Kalkmenge in den Knochen und Weichteilen abnimmt, wird beim rachitischen Kinde zwar der absolute Kalkgehalt des Körpers und der Knochen auch geringer, die Weichteile sind aber kalkreicher [H. Brubacher (69)] oder zum mindestens ebenso kalkreich wie in der Norm [W. Stölzner (70)]. Das ist eine wichtige Tatsache, die alle Hypothesen vom Kalkmangel zunichte macht. Die Frage lautet jetzt: Wie kommt es, daß der rachitische Knochen nicht verkalkt, trotzdem genügend Kalk in den Geweben (und im Blut) vorhanden ist? Die Antwort kann nur lauten: weil die Zellen des osteogenen Gewebes in ihren biologischen Grundcharakteren so verändert sind, daß sie zur Aufnahme und Assimilation des Kalks unfähig werden [O. Vierordt, H. Brubacher, W. Stöltzner, M. Pfaundler (71)].

Die Unfähigkeit der Zellen des rachitischen Knochens den Kalk zu assimilieren und die des osteomalazischen den Kalk festzuhalten, hat man auf eine abnorme Funktion solcher Organe zurückgeführt, denen man Beziehungen zum Knochenwachstum und zum Stoffwechsel in den Knochen zuschreibt. Bei der Rachitis dachte man dabei an die Thymus [A. Friedleben, H. v. Mettenheimer, O. Basch (72) u. a.], an die Nebennieren [W. Stöltzner (73)], an die Thyreoidea [O. Heubner u. a. (74); bei der Osteomalazie außer der Schilddrüse (Hönnicke) vor allem an die Ovarien (Fehling). Mit dieser Auffassung könnte man jedenfalls der oben ausgesprochenen Forderung gerecht werden, daß eine Theorie dieser Krankheiten nicht nur das Verhalten des Skeletts, sondern auch die anderen Organe berücksichtigen müsse. Von allen den genannten Drüsen ist bekannt, daß sie einen, wenn auch im Detail nicht bewiesenen Einfluß auf die chemischen Vorgänge im Körper haben.

Bisher war allerdings ein tieferes Eindringen in das Wesen des rachitischen Prozesses auch auf diesem Wege nicht möglich. Die experimentellen Ergebnisse über die Beziehung der Thymusdrüse zum Kalkstoffwechsel sind widersprechend [Basch, R. Fischl, F. Sinnhuber (75)]. Die therapeutischen Erfolge bei Verabreichung von Thymus sind ausgeblieben [W. Stöltzner und W. Lissauer (76)], ebenso die nach Schilddrüsen- (O. Heubner, W. Knöpfelmacher) und Nebennierenfütterung [L. Langstein, Neter, Hönigsberger (77)].

Besser fundiert scheint die Theorie zu sein, welche die Osteomalazie mit einer abnormen Funktion der Keimdrüsen in Beziehung bringt; doch sind auch hier noch viele Unsicherheiten vorhanden. Sicher scheint zu sein, daß die Entfernung der Keimdrüsen (mit oder ohne Uterus) Osteomalazie zur Heilung bringt (Fehling u. a.). Sicher ferner, daß überhaupt in der Gravidität und im Puerperium geradezu eine „physiologische“ Osteomalazie der Beckenknochen zustande kommt [Hanau (78)]. Befragt man aber das Experiment, so beginnen die Unsicherheiten (79). Ein Einfluß der Kastration auf den Stoffwechsel des Phosphors, des Kalkes und der Magnesia ist nach den bisherigen Versuchen nicht mit Bestimmtheit zu bejahen; ebenso sind die Versuche nicht übereinstimmend ausgefallen, welche sich mit der Wirkung der Eierstockspräparate auf den Stoffwechsel dieser Substanzen am Gesunden und Kastrierten beschäftigen. Konstanter scheint die Wirkung der Kastration auf den Kalk- und Phosphorstoffwechsel beim osteomalazischen Weibe zu sein. S. Neumann, Goldtwait, Painter, Osgood und Crudden haben Kalk- und Phosphoransatz nach der Kastration beobachtet (S. Tabelle S. 856 u. 857). Doch habe ich oben schon den Bedenken Ausdruck gegeben, welche einer Deutung in dem Sinne entgegenstehen, dass es sich um Knochenneubildung handeln müsse. Sowohl in den Fällen von Neumann als auch in andern Beobachtungen findet man Kalkansatz und Phosphorsäureansatz am Körper im floriden Stadium der Krankheit und in den Beobachtungen von Sauerbruch und Hotz wird der gleiche Erfolg durch Phosphordarreichung erreicht. Auch die Erfolge der Organtherapie mit Eierstock-

substanz sind im positiven Sinne nicht zu verwerten (L. R. v. Korczynski, H. Senator). Das Gleiche gilt für die Wirkung der Schilddrüsenpräparate (E. Hotz, H. Senator), was von Bedeutung ist für die Beurteilung der neuerdings von Hönnicke aufgestellten Theorie, daß die Osteomalazie die Folge einer Schilddrüsenerkrankung sei. Im ganzen müssen wir uns deshalb vorläufig mit einem non liquet begnügen.

Literatur.

1. Fehling, Ueber Wesen und Behandlung der puerperalen Osteomalazie. Arch. Gynäk. 39. 182ff. 1890.
2. E. Hoennicke, Ueber das Wesen der Osteomalazie etc. Halle a. S. 1905.
3. S. Neumann, Weitere Untersuchungen über die Stoffwechselverhältnisse des Kalziums, Magnesiums, der Phosphorsäure und des Nitrogens bei puerperaler Osteomalazie etc. Arch. Gynäk. 51. 130ff. 1896.
4. R. v. Limbeck, Zur Kenntnis der Osteomalazie. Wien. med. W. 1894. 738, 794, 843. — L. R. v. Korczynski, Zur Kenntnis des Stoffwechsels bei Osteomalazie. Wien. med. Presse. 1902. 10. 72ff.
5. R. v. Limbeck, l. c. Anm. 4.
6. S. Neumann, l. c. Anm. 2.
7. L. R. v. Korczynski, l. c. Anm. 4.
8. M. Beck, Ueber das gegenseitige Verhältnis der N-haltigen Substanzen im Harn bei Osteomalazie. Prag. med. W. 1894. 42.
9. Segelken, Ueber multiples Myelom und Stoffwechseluntersuchungen bei demselben. D. Arch. Med. 58. 276. 1896.
9a. Johannessen, Chronischer Gelenkrheumatismus und Arthritis deformans im Kindesalter. Zt. klin. M. 39. 313. 1899.
10. Eine Zusammenstellung der chemischen Analysen des osteomalazischen Knochens bei M. Levy. Chemische Untersuchungen über den osteomalazischen Knochen. Zt. phys. Ch. 19. 239ff. 1894.
11. J. Galimard u. P. König, Untersuch. über die Analyse der Knochen in einem Fall von Osteomalacia infantilis. In Pharm. Chim. 21. 352—357. ref. Chem. Ctb. 1905. 1332.
12. Mörs u. Muck, Beiträge zur Kenntnis der Osteomalazie. D. Arch. Med. 5. 485. 1869.
13. C. Schmidt, Ann. Chem. u. Pharm. 61. 329. 1847.
14. Alex. Friedleben, Beiträge zur Kenntnis der physikal. und chem. Konstitution wachsender und rachitischer Knochen der ersten Kindheit. Jb. Kindhk. 3. 163.
15. C. Schmidt, l. c. Nr. 13. — O. Weber, Zur Kenntnis der Osteomalazie insbesondere der senilen und über das Vorkommen von Milchsäure im osteomalazischen Knochen. Virch. Arch. 38. 1ff. — Drivon, Gaz. méd. de Lyon. 1867. zit. bei A. Senator, Osteomalazie, in Ziemssen's Handb. Bd. 13a. 200. 1875. — Mörs u. Muck, l. c. Nr. 12. — Jakob Steiner, Ueber die pathol.-anat. Veränderungen bei Osteomalazie. Inaug.-Diss. Zürich 1869.
16. Langendorff u. Mommsen, Zur Kenntnis der Osteomalazie. Virch. Arch. 69. 452. 1877. — Moritz Levy, l. c. Nr. 10.
17. Moritz Levy, l. c. Anm. 10.
18. A. Gusserow, Monatsschr. Geburtsk. 20. 19.
19. Pagenstecher, Monatsschr. Geburtsk. 19. 111.
20. Bouley u. Hanot, zit. bei M. Levy, l. c. Nr. 10. — Mommsen u. Langendorff, l. c. Nr. 16. — Wulf, zit. bei M. Levy, l. c. Nr. 10.
21. Höxter, Beiträge zur quantitativen Harnanalyse bei Osteomalazie. Inaug.-Diss.

Würzburg 1888. — Warschauer, Inaug.-Diss. Würzburg 1890. — Fehling, Ueber Wesen und Behandlung der Osteomalazie. Arch. Gynäk. **39**. 182ff. 1891. — Mommsen u. Langendorff, l. c. Nr. 16.

22. R. v. Limbeck, l. c. Nr. 4. — S. Neumann, l. c. Nr. 2. — L. R. v. Korczynski, l. c. Nr. 4. — Ferd. Sauerbruch, Ein Beitrag zum Stoffwechsel des Kalks und der Phosphorsäure bei infantiler Osteomalazie. Inaug.-Diss. Leipzig 1902. — J. E. Goldtwait, E. F. Painter und R. B. Osgood u. F. H. Mc Crudden, Untersuchungen über den Stoffwechsel bei Osteomalazie. Amer. Journ. Phys. **14**. 389—402. 1905. ref. Ctb. Chem. **1905**. 1816. (Die Zahlen für Ca, P_2O_5, zit. nach G. Hotz.) — G. Hotz, Phosphorsäure- und Kalkstoffwechsel bei Osteomalazie unter dem Einfluß der Phosphorsäure. Zeitschr. exp. Path. u. Ther. **3**. 606. 1906.
23. H. Senator, Zur Kenntnis der Osteomalazie und der Organtherapie. B. klin. W. **1897**. 109.
24. Oechsner de Coninck, Arch. général. **1895**. 374. — Chabrié, Compt. rend. soc. biol. **1895**. Sept.
25. O. Vierordt, Rachitis, in Nothnagel's Handb. **7**. 2. 21.
26. H. Brubacher, Ueber den Gehalt an anorganischen Stoffen, besonders an Kalk, in den Knochen und Organen normaler und rachit. Kinder. Zt. Biol. **27**. 517ff.
27. H. Brubacher, l. c. Nr. 26. 546. — W. Stöltzner, Die Stellung des Kalks in der Pathologie der Rachitis. Jb. Kindhk. **50**. 268. (Literatur.)
28. Rüdel, Ueber die Resorption und die Ausscheidung der Kalksalze bei rachitischen Kindern. Experim. Arch. **33**. 90. 1894. — Seemann, Zur Pathogenese und Aetiologie der Rachitis. Virch. Arch. **77**. 309. 1879. — A. Baginsky, Zur Pathologie der Rachitis. Virch. Arch. **87**. 301. 1882. — R. Fischl, Neueres zur Pathogenese der Rachitis. Arch. Kinderheilkunde. **31**. 1901. (Literatur.)
29. P. Zweifel, Aetiologie, Prophylaxis u. Therapie der Rachitis. Leipzig 1900. 179.
30. Forster, Kalkbedarf des Kindes. Mitteil. aus der Münch. morph. u. phys. Ges. Nr. 3. 6. März 1886.
31. Drachmann, Stokvis zit. bei Pribram, Chron. Gelenkrheum. u. Osteoarthr. **7**. 2. 79.
32. C. v. Noorden und Belgardt, Zur Pathol. des Kalkstoffw. B. klin. W. **1894**.
33. A. Johannessen, l. c. No. 9a. (Literatur!)
34. A. Pribram, Chron. Gelenkrheum. u. Osteoarthr., in Nothnagel's Handb. **7**. **2**. 79.
35. R. v. Limbeck, l. c. Nr. 4. — L. R. v. Korczynski, l. c. Nr. 4. — S. Neumann, l. c. Nr. **3**.
36. R. v. Limbeck, l. c. Nr. 4. — S. Neumann, l. c. Nr. 3. — L. R. von Korczynski, l. c. Nr. 4. — F. Sauerbruch, l. c. Nr. 22. — G. Hotz, l. c. Nr. 2.
37. P. Zweifel, l. c. No. 31.
38. R. v. Jaksch, Klin. Diagnostik. — v. Winckel-Eisenhardt, Beiträge zur Aetiologie der puerperalen Osteomalazie. D. Arch. Med. **49**. 182ff. 1892. (Literatur!)
39. A. Schiff, zit. bei O. Vierordt, Rachitis in Nothnagel's Handbuch. VII. 2. 72. 1896. — L. Morse, Ueber Blutuntersuchungen bei Rachitis. Ref. Jb. Kindhk. **26**. 156.
40. J. Loos, Veränderungen der morphol. Bestandteile des Blutes bei verschiedenen Krankheiten des Kindesalters. Jb. Kindhk. **39**. 331ff. — O. Vierordt, Rachitis. Nothnagel's Handbuch. **7**. 2. 73.
41. v. Jacksch, Ueber die Alkaleszenz des Blutes. Zt. klin. Med. **13**. 355. 1888. — Fehling, l. c. Nr. 21. — Eisenhardt, l. c. No. 39. 184.
42. G. Kobler, Zur Kenntnis der Osteomalazie. Wien. klin. W. **1888**. Nr. 22 u. 23.
43. R. v. Limbeck, l. c. Nr. 4. — H. Senator, l. c. Nr. 23.
44. W. Stöltzner, Bestimmungen der Blutalkaleszenz an rachitischen und nichtrachitischen Kindern. Jb. Kindhk. **45**. 29. 1897.

45. H. Albrecht u. E. Zdarek, Ueber den chemischen Befund bei Ochronose der Knorpel. Zt. Heilk. **23**. (N. F. III.) 379. 1902.

46. L. Langstein, Zur Kenntnis der Ochronose. Hofm. Beitr. **4**. 145. und Zum Chemismus der Ochronose. B. klin. W. **1906**. 597.

47. L. Pick, Ueber die Ochronose. B. klin. W. **1906**. Nr. 16—19 (hier Literatur).

48. F. v. Winckel, Zentr. Gynäk. **1889**. 48. — Mörs u. Muck, l. c. Nr. 12. — Langendorff u. Mommsen, l. c. Nr. 16. — Kier, Virchow J. B. 1883. II. 606. — F. A. Hoffmann, Milchsäuregehalt des Harns bei Osteomalazie. Ctb. i. Med. **1897**. 329.

49. H. Bence-Jones, On a new substance occurring in the urine of a patient with mollities ossium. Phil. trans. roy. society. London 1848. Part. I. 55.

50. J. Dalrymple, On the microscopical character of mollities ossium. Dublin quaterly journ. med. sc. **1846**. Vol. 11. 85.

51. Die Literatur über Bence-Jones findet sich bis zum Jahre 1903 zusammengestellt bei F. Parkes-Weber, A case of multiple myeloma (myclomatosis) with Bence-Jones-Proteid in the urine. Med. chir. trans. Vol. **86**. 10th March 1903. Ferner bei H. Bertoge, Contribution à l'étude de la maladie de Bence-Jones. Revue de méd. **1904**. 390.

52. H. Bence-Jones, l. c. Nr. 50. — H. Huppert, Ein Fall von Albumosurie. Prag. med. W. **1889**. 33. — W. Kühne, Ueber Hemialbumose im Harn. Zt. Biol. **19**. 209. 1883.

53. A. Magnus-Levy, Ueber den Bence-Jones'schen Eiweißkörper. Zt. phys. Ch. **30**. 200. 1900 (hier reichliche Literaturangaben).

54. E. Abderhalden u. Rostoski, Beitrag zur Kenntnis des Bence-Jones'schen Eiweißkörpers. Zt. phys. Ch. **46**. 125. 1905.

55. Alide Grutterink u. Cornelia J. de Graaff, Ueber die Darstellung einer kristallinischen Harnalbumose. Zt. phys. Ch. **34**. 393. 1901. (Literatur.)

56. A. Magnus-Levy, l. c. Nr. 54.

57. F. Parkes Weber, Hutchison u. Macleod, l. c. Nr. 52.

58. H. Ellinger, Das Vorkommen des Bence-Jones'schen Körpers im Harn bei Tumoren des Knochenmarkes und seine diagnostische Bedeutung. D. Arch. Med. **62**. 255. 1899.

59. A. Magnus-Levy, l. c. Nr. 54.

60. F. Voit und Salvendi, Bence-Jonessche Albuminurie. M. med. W. **1904**. 29. 1281.

61. F. Parkes Weber, l. c. Nr. 52, 28. — E. Allard u. S. Weber, Ueber die Beziehungen der Bence-Jonesschen Albumosurie zum Eiweißstoffwechsel. D. med. W. **1906**. 1251. — A. Grutterink u. C. J. de Graaff, l. c. Nr. 56.

62. O. Kahler, Zur Symptomatologie des multiplen Myeloms: Beobachtung von Albumosurie. Prag. med. W. **1889**. 33.

63. A. Raschkes, Ein Fall von seniler Osteomalazie mit Albumosurie. Prag. med. W. **1894**. 649. — S. Askanazy, Ueber die diagnostische Bedeutung der Ausscheidung des Bence-Jones'schen Körpers aus dem Harn. D. Arch. Med. **68**. 34.

64. Seemann, Zur Pathogenese und Aetiologie der Rachitis. Virch. Arch. **77**. 309. — Zander, Zur Lehre von der Aetiologie etc. der Rachitis. Virch. Arch. **83**. 379. — P. Zweifel, l. c. No. 31.

65. Pommer, Untersuchungen über Osteomalazie und Rachitis etc. Leipzig 1885 (hier Literatur). — Wachsmuth, Zur Theorie der Rachitis. Jb. Kindhk. **29**. 56. 1892. (Literatur).

66. Rüdel, l. c. Nr. 28. — J. G. Rey, Weitere klin. Unters. über Resorption und Ausscheidung des Kalkes. D. med. Woche. **1895**. Nr. 35. — O. Vierordt. Rachitis. Handb. v. Nothnagel. 7. 2. 1896. — W. Stöltzner, l. c. Nr. 27. —

Roloff, Ueber Osteomalazie und Rachitis. Virch. Arch. **87**. 455. — Stilling und v. Mering, Ueber experimentelle Erzeugung von Osteomalazie. Ctb. med. Wiss. **1899**. 203. — Heiß, Kann man durch Einführung von Milchsäure in den Darm eines Tieres dem Knochen anorgan. Bestandteile entziehen? Zt. Biol. **12**. 150ff. — Siedamgrotzky und Hofmeister, Die Einwirkung andauernder Milchsäureverabreichung auf die Knochen der Pflanzenfresser. Ctb. med. Wiss. **1879**. 792 (Ref.) — A. Baginsky, Zur Pathol. d. Rachitis. Arch. Kind. **3**. 2. — Erwin Voit, Ueber die Bedeutung des Kalks für den tierischen Organismus. Zt. Biol. **16**. 71. — E. Weiske, Ueber Knochenzusammensetzung bei verschiedenartiger Ernährung. Zt. Biol. **10**. 413. — Forster, Versuche über die Bedeutung der Aschenbestandteile in der Nahrung. Zt. Biol. **9**. 296. 1873. — Derselbe, Ueber die Verarmung des Körpers speziell der Knochen an Kalk bei ungenügender Kalkzufuhr. Zt. Biol. **12**. 464. — P. Zweifel, l. c. Nr. 29 (Literatur über Versuche mit kalkarmer Nahrung). — Gelpke, Die Osteomalazie im Ergolzthal. Basel 1891. — Troitzky, Die klinische und experimentelle englische Krankheit. Jb. Kindhk. **23**. 241. 1897. (Literatur).

67. Miwa u. W. Stöltzner, Ueber die bei jungen Hunden durch kalkarme Fütterung entstehende Knochenerkrankung. Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. **24**. 578. 1898.
68. Erwin Voit, l. c. Nr. 76.
69. H. Brubacher, l. c.
70. W. Stöltzner, l. c.
71. O. Vierordt, l. c. Nr. 66. — H. Brubacher, l. c. — W. Stöltzner, l. c. Nr. 27. — M. Pfaundler, Ueber die Elemente der Gewebsverkalkung und ihre Beziehung zur Rachitisfrage. Jb. Kindhk. **60**. 123.
72. A. Friedleben, Die Physiologie der Thymusdrüse etc. Frankfurt a. M. 1858. — v. Mettenheimer, Zum Verhalten der Thymusdrüse in Gesundheit u. Krankheit. Jb. Kindhk. 46. 1898. — F. Mendel, Thymusdrüse u. Rachitis. M. med. W. **1902**. No. 4. — O. Basch, Ueber Ausschaltung der Thymusdrüse. Verhandl. d. Deutsch. Ges. f. Kindhk. Wiesbaden 1903. 239. und Wien. kl. W. **1903**. Nr. 31.
73. W. Stöltzner, Ueber Behandlung der Rachitis mit Nebennierensubstanz. Jb. Kindhk. **51**. 73ff. u. 199ff. 1900.
74. O. Heubner, Ueber einige Versuche der Anwendung des Schilddrüsensaftes bei Rachitis. B. klin. W. **1896**. Nr. 31. — Knöpfelmacher, Ueber einige therapeutische Versuche mit Schilddrüsenfütterung. Wien. kl. W. **1895**. Nr. 41. — F. Sinnhuber, Ueber die Beziehungen des Thymus zum Kalkstoffwechsel. Zt. klin. M. **54**. 38. 1904.
75. S. Basch, l. c. Nr. 82 und F. Sinnhuber, l. c. — R. Fischl, Experimentelle Beiträge zur Frage der Bedeutung der Thymusexstirpation bei jungen Tieren. Zeitschr. exper. Path. u. Ther. **1**. 388 (hier Literatur).
76. W. Stöltzner und W. Lissauer, Ueber die Behandlung der Rachitis mit Thymussubstanz. Jb. Kindhk. **50**. 397. 1899.
77. L. Langstein, Ueber die Behandlung der Rachitis mit Nebennierensubstanz. Jb. Kindhk. **53**. 465. 1901. — Neter, Ueber die Behandlung der Rachitis etc. Jb. Kindhk. **52**. 601. 1900. — Hönigsberger, Zur Behandlung der Rachitis etc. M. med. W. 1901. 627.
78. Hanau, Fortschr. Med. **1892**.
79. Zusammenstellung der Literatur bei A. Magnus-Levy. Dieses Handb. **1**. 423.
80. Hönnike, l. c. Nr. 2.

Achtzehntes Kapitel.

Der Diabetes insipidus.

Von

L. Mohr (Halle a. S.).

A. Der Energieverbrauch im Diabetes insipidus.

Ueber den Gaswechsel im Diabetes insipidus liegt nur eine Angabe von A. Magnus-Levy (1) vor, der bei einer $65^1/_2$ kg schweren Kranken einen Sauerstoffverbrauch von 210 ccm in der Minute, gleich 3,97 ccm pro Kilo Körpergewicht feststellte. Der Wert liegt etwas höher als in der Norm. — Soweit sich aus neueren Untersuchungen schliessen läßt, ist der Nahrungsbedarf der Kranken in der Regel normal. Ein von Tallqvist (2) beobachteter Kranker nahm bei einem Körpergewicht von 65 kg und einer Brutto-Einnahme von 43 Kalorien pro Kilogramm in 4 Wochen um 2 kg an Gewicht zu. In einer anderen Periode der Untersuchung, in der die Nahrung 39,1 Kal. pro Kilo Körpergewicht enthielt, sank das Gewicht von 66,8 auf 62,2 kg. Die Gewichtsabnahme ist, da sie mit N-Retention einherging, die Diurese aber im Gegensatz zur vorhergehenden Periode infolge größeren Eiweißgehalts der Nahrung gesteigert war, auf Wasserverlust zurückzuführen. In einer weiteren 10 tägigen Periode mit eiweißarmer Nahrung und 40 Kalorien pro Kilogramm Gewicht behauptete der Kranke N-Gleichgewicht, verlor aber 500 g an Gewicht. Mit 43 Kalorien auf die Einheit des Körpergewichts und eiweißarmer Nahrung stieg in einem Monat das Gewicht um 3 kg. — Aehnliche Werte sind auch von anderen Autoren verzeichnet [Vannini, A. Strubell, F. Hirschfeld, D. Gerhardt, J. A. Butler and H. S. French (3)]. Das steht in vollem Einklang mit den klinischen Erfahrungen, welche lehren, daß in der Regel der Ernährungszustand der Diabetes insipidus-Kranken keine wesentlichen Aenderungen erleidet.

In manchem Falle allerdings tritt zu Beginn der Erkrankung ein oft erheblicher Gewichtsverlust ein, der meist nach kurzer Zeit zum Abschluß kommt. In anderen Fällen soll wiederum trotz gesteigerter Nahrungsaufnahme der Ernährungszustand sich stetig bis zu hohen Graden

von Abzehrung verschlechtern: erst Besserung der Polyurie gebietet diesem Prozeß Einhalt. Es geht natürlich nicht an, aus solchen Angaben, die sich in der älteren Literatur häufig finden (4), Rückschlüsse auf abnorme Stoffwechselvorgänge im Diabetes insipidus zu machen. Es ist hinlänglich bekannt, welche großen Irrtümer bei einfacher Schätzung der Nahrungsaufnahme hinsichtlich ihrer Qualität und Quantität unterlaufen können. Beim Diabetes insipidus liegt wohl der Hauptgrund für die Gewichtsabnahme in den Wasserverlusten, die der Kranke besonders im Anfang erleidet. Immerhin können diese Angaben Veranlassung geben, die Frage ins Auge zu fassen, ob überhaupt im Diabetes insipidus Faktoren tätig sein können, welche eine höhere Einstellung des Energieverbrauchs bedingen könnten.

Man muß in erster Linie der Tatsache eingedenk sein, dass der Diabetes meist keine selbständige Krankheitsform, sondern ein besonders markantes, vielen nach Aetiologie, Wesen und klinischer Bedeutung zum Teil völlig verschiedenen Krankheitsbildern gemeinsames Symptom ist. Höchstwahrscheinlich liegt in allen Fällen die letzte Ursache der Polyurie in einer organischen oder funktionellen Schädigung bestimmter Regionen des Zentralnervensystems. Die Ursache selbst kann aber sehr verschiedener Natur sei, natürlich auch derart, daß sie einen bestimmenden Einfluß auf die Höhe der Oxydationen ausübt, z. B. Erkrankungen der Hypophyse, der Thyreoidea etc. Es handelt sich dann aber um Störungen, die dem diabetischen Syndrom koordiniert, nicht untergeordnet sind.

Die Rückwirkung der Polyurie auf den Gesamtstickstoffwechsel läßt sich nach experimentellen Erfahrungen sicher umgrenzen. Aus ihnen geht hervor, daß Ueberflutung des Körpers mit Wasser eine Mehrausscheidung von Stickstoff, und zwar von Schlacken-Stickstoff bewirkt [Lit. bei A. Magnus-Levy (4)]. Auch im Diabetes insipidus wird man mit dieser Tatsache rechnen müssen. Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß diese Wirkung der Polyurie den ganzen Krankheitsverlauf überdauert, zumal sie auch im Experiment sehr rasch abklingt [H. Oppenheim, v. Noorden (5)]. Doch ist zu bedenken, daß die am gesunden Körper gewonnene Erfahrung nicht ohne weiteres auf den kranken übertragen werden darf, und man kann nicht ausschließen, daß im Diabetes insipidus die Ueberschwemmung des Körpers mit Wasser sich in einem abnormen Verhalten des N-Stoffwechsels zeige (s. weiter unten).

Noch in einer anderen Richtung ist die Polyurie für den Stoffhaushalt von Bedeutung. Durch den Aufwand an Wärme, welche nötig ist, um die im Uebermaß verzehrten und im Harn wieder entleerten Flüssigkeitsmengen auf Körpertemperatur zu bringen, kann es zu Aenderungen in der Wärmeökonomie kommen. Beispielsweise erfordert die Erwärmung von 10 l Wasser von 15° auf Körpertemperatur (37°) einen Aufwand von 220 Kalorien [v. Noorden (6)]; bei einem Umsatz von 2000 Kalorien, der etwa einem 50 kg schweren Menschen zukommt, sind dies 11 % der gesamten produzierten Wärme, die das Harnwasser aus dem Körper entführt. Es wäre möglich, daß der etwas hohe Wert für die Sauerstoff-

zehrung bei der Kranken von A. Magnus-Levy darauf zurückzuführen ist. In der Regel wird das auf diese Weise notwendige Mehraufgebot an Wärme nicht sehr bedeutend werden; es wird relativ höher sein bei geringem absoluten Bedarf, als bei hohem. Es ist aber fraglich, ob der Faktor überhaupt eine Rolle spielt; denn dies Mehr an Wärme, das mit dem Harn verloren geht, kann durch kompensatorischen Einsparung in der Wärmeabgabe durch die Haut (Wasserverdunstung, Leitung und Strahlung) ausgeglichen werden. In der Tat wird auch häufig eine Herabsetzung der Hauttemperatur (Achselhöhle) bei Diabetes insipidus-Kranken beobachtet.

B. Der Eiweißumsatz.

Das Verhalten des Eiweißstoffwechsels genießt seit langer Zeit besonderes Interesse, seitdem man die wechselnde Größe der Harnstoffausscheidung im Diabetes insipidus kennen gelernt hatte. Sie ist bald normal groß, bald gering, bald sehr hoch. Daraus hat man geschlossen, daß es Fälle von Diabetes insipidus gäbe, welche durch einen vermehrten Protoplasmazerfall ausgezeichnet seien [Azoturie (7)]. Es ist aber selbstverständlich, daß der Befund einer hohen Harnstoffausscheidung nicht gleichbedeutend mit abnormer Einschmelzung von Körpereiweiß ist. Die Harnstoffausscheidung hängt in erster Linie von der Höhe der Eiweißaufnahme in der Nahrung ab; daß außer dieser noch andere den Protoplasmabestand schädigende Faktoren im Diabetes tätig sind, ist durch die in der älteren Literatur niedergelegten Beobachtungen nicht bewiesen. N-Bilanzen liegen nicht vor; im besten Falle sind wenig oder nichts beweisende Vergleiche mit der Harnstoffausscheidung gesunder, gleich genährter Personen gezogen.

Erst aus letzter Zeit liegen exakte Untersuchungen mit Kontrolle der N-Einnahmen und -Ausgaben vor. Aus ihnen ergibt sich aber, daß in der Regel der Eiweißumsatz der Diabetiker nicht gestört ist. Die Kranken behaupten bei genügender Kalorienzufuhr mit mittlerer und niedriger N-Zufuhr genau wie die Gesunden ihren Eiweißbestand [Strubell, Tallqvist, Vannini, D. Gerhardt, Butler-French (8)]. Vereinzelte Beobachtungen melden allerdings Abgabe von Körpereiweiß trotz ausreichenden Eiweißgehalts und anscheinend genügenden Brennwerts der Nahrung. Die N-Verluste sind meist gering und überschreiten kaum den Wert von 2 g in 24 Stunden [Strubell, Vannini, Hirschfeld, Ferannini (9)].

Man hat diese Befunde entweder auf die bei den Gesunden unwahrscheinliche protoplasmaschädigende Wirkung erhöhter Flüssigkeitsaufnahmen bezogen, oder angenommen, daß der Brennwert der Nahrung ungenügend war. Betrachtet man die Fälle genau, so werden beide Annahmen nicht sehr wahrscheinlich. Die Polyurie ist in allen Fällen durchweg nicht abnorm hoch, meist viel niedriger als in anderen Beobachtungen, wo bei wochenlanger Untersuchung kein erhöhter Eiweißzerfall gefunden wurde [z. B. Butler-French (10)]. Die Kalorien-

zufuhr ist gleichfalls nicht abnorm niedrig; die Werte für die ruhenden Kranken betragen bei Strubell 40,62 (Brutto-)Kalorien, bei Vannini 37,5 (Rein-)Kalorien, bei Hirschfeld ca. 44 (Brutto-)Kalorien. Auch trifft für all diese Fälle nicht die Vermutung zu, daß die Grundkrankheit eine besonders schwere oder eine solche gewesen sei, die direkten Einfluß auf den Eiweißumsatz gehabt hätte. Die Kranken litten anscheinend alle an der sogenannten idiopathischen Form des Diabetes insipidus.

Ich halte es für viel wahrscheinlicher, daß die abnorme N-Ausscheidung in den genannten Fällen Nachwirkung der vorausgegangenen Ernährung und der Schwankungen in der Flüssigkeitsaufnahme war. Die Versuchsdauer ist meistens sehr kurz; z. B. Strubell: 5 Tage, Vannini: 4 Tage. Vorausgegangene hohe Eiweißaufnahme oder vorausgegangene Wasserbeschränkung oder erhöhte Flüssigkeitsaufnahme können sich sehr wohl in dem Ablauf der N-Ausscheidung selbst noch über fünf Tage bemerkbar machen. Für die prinzipielle Entscheidung der wichtigen Frage, ob es Fälle von Diabetes insipidus mit pathologischem Protoplasmazerfall gibt, sind daher die bisherigen Beobachtungen nicht verwertbar. Erst eine über längere Zeit sich erstreckende Beobachtungsdauer wird dies entscheiden können.

C. Der Wasserhaushalt.

Der Wasserstoffwechsel im Diabetes insipidus zeigt eine Reihe bedeutsamer Eigentümlichkeiten. Zu oberst steht die Tatsache, daß der Diabetiker infolge gesteigerten Durstes mehr trinkt und dementsprechend mehr Wasser durch die Niere ausscheidet als der Gesunde. Daß hierbei die Polyurie das Primäre, die Polydipsie das Sekundäre ist, bekunden eine Anzahl charakteristischer Zeichen, welche die quantitative und zeitliche Harnausscheidung, sowie die Eigenart der Harnbereitung in den Nieren betreffen.

Der Diabetiker scheidet nicht nur mehr Harn ab als der Gesunde, weil und wenn er mehr trinkt als dieser, auch bei völliger oder teilweiser Flüssigkeitsbeschränkung in der Nahrung dauert längere Zeit, wenn auch in vermindertem Maße, die Harnsekretion an. Allerdings verhalten sich hierin nicht alle Kranken gleich. Manchmal versiegt die Harnsekretion in dem Moment, wo das in der Oekonomie fluktuierende, von der zuletzt vorausgegangenen Wasseraufnahme herrührende Wasser ausgeschieden ist. Ein wesentlicher Verlust an Gewebswasser ist in diesen Fällen nicht vorhanden. In anderen Fällen jedoch ist die Harnsekretion längere Zeit hindurch beträchtlicher und hört nur vorübergehend für kurze Zeit auf. Bei einem Kranken Strubell's trat erst nach 36stündigem Dürsten ein Versiegen der Harnsekretion, und dann nur auf $1^1/_2$ Stunden ein. Solche Kranken verlieren erhebliche Mengen von Gewebswasser, die Konzentration ihrer Säftemasse ändert sich in beträchtlichem Maße und bedrohliche Zeichen von seiten des Herzens und des zentralen Nervensystems stellen sich als Folge der Wasserverarmung der Gewebe ein.

Selbstverständlich ist eine dauernde Abgabe von Flüssigkeit aus den Organen und Säften des Körpers mit der Fortdauer der Lebensprozesse unvereinbar; der baldige Tod wäre unter solchen Umständen unvermeidbar. In der Tat sind Verluste an Gewebswasser vorübergehende Erscheinungen im Diabetes insipidus, und wahrscheinlich nur Begleiter gewollter Flüssigkeitsbeschränkung oder -entziehung. Ist der Befriedigung des Wasserbedarfs freier Spielraum gegeben, so erreicht in der Minderzahl der Fälle die Wasserabgabe die Summe der in der Nahrung enthaltenen und bei ihrer Zersetzung im Körper gebildeten Flüssigkeitsmenge; weitaus am häufigsten bleibt sie hinter dieser zurück. Von einer Austrocknung der Gewebe der Diabetiker ist deshalb in der Regel nicht die Rede (s. u. Blut). Die Steigerung des Durstgefühls und seine Befriedigung offenbart sich als der notwendige und wirksamste Regulator, der eine Wasserverarmung des Körpers verhindert.

Die Wasserausscheidung durch die Nieren ist aber im Diabetes insipidus nicht nur in absoluten Werten bedeutender als beim Gesunden, auch in ihren relativen Beziehungen zur Gesamtwasserabgabe ist sie viel höher als in der Norm. Während beim Gesunden bei jeder Höhe der Flüssigkeitsaufnahme die Wasserabgabe sich in der Weise auf die Ausscheidungswege verteilt, daß etwa 66—70 % des Wassers den Körper durch die Nieren verläßt, während der Rest durch die Lungen und Haut — insensible Perspiration — abgegeben wird, ist in der Regel der Anteil des Harnwassers beim Diabetiker an der Gesamtmenge viel größer und kann 90 % und mehr derselben betragen. Infolgedessen ist die in Dampfform abgegebene Wassermenge bedeutend geringer als in der Norm, nicht nur in relativen Werten zur Masse des aufgenommenen und im Harn entleerten Wassers, sondern auch vielfach in absoluten Werten. Doch ist letzteres nicht immer der Fall und kann selbst bei einem und demselben Kranken zu verschiedenen Zeiten verschieden sein [F. Strauß, F. Bürger, Flatten, Strubell, Vannini (11)]. Auch ist die Größe der Perspiratio insensibilis unabhängig von der Menge der eingeführten Flüssigkeit (Flatten). Dagegen scheint sie manchmal abhängig zu sein von der Art der Nahrung. A. Pribram (12) hat beobachtet, daß sie bei kohlenhydratreicher und stickstoffarmer Kost größer ist als bei eiweißreicher Nahrung.

Die Verminderung der insensiblen Perspiration kann natürlich nur den Anteil der Wasserverdunstung durch die Haut treffen, denn die Atemluft ist stets mit Wasserdampf gesättigt. Sie macht sich vielfach schon subjektiv dem Kranken bemerkbar, in der Unfähigkeit zu schwitzen. was eines der ersten und lästigsten Symptome der Krankheit bildet. In ausgesprochenem Maße kann sie gleichbedeutend mit der Unmöglichkeit werden, überhaupt die Eigentemperatur physikalisch zu regulieren. Bei hoher Außentemperatur oder bei Steigerung der Wärmeproduktion kommt es dann zu Erhöhung der Eigentemperatur des Körpers [F. Stoermer (13)]. Solchen Aunahmefällen stehen die Mehrzahl der Kranken gegenüber, bei denen die Wasserabgabe durch Haut und Lunge durch eine Reihe von

Maßnahmen, die auch sonst zur Steigerung der Wasserverdunstung führen, gesteigert werden kann, z. B. Schwitzbäder, kühle Bäder, Fieber usw. Dabei wird manchmal die anscheinend paradoxe Tatsache beobachtet, daß trotz gesteigerter Wasserabgabe das Durstgefühl vermindert ist [Strubell, E. Meyer (14)].

Auch im zeitlichen Ablauf der Wasserausscheidung im Harn findet man gewisse Eigentümlichkeiten gegenüber dem Gesunden. Klinisch machen sich diese manchmal geltend in den Differenzen zwischen der Menge des Tages- und Nachtharns. In vielen Fällen ist die während der Nachtzeit ausgeschiedene Harnmenge trotz geringerer Flüssigkeitsaufnahme größer als die am Tage. Auch dies ist wie die anderen bisher genannten Erscheinungen nicht konstant; nicht viel seltener ist Tag- und Nachtharn an Menge gleich, oder ersterer übertrifft letzteren an Menge. Immerhin sind diese Einzelheiten bemerkenswert, weil sie vortrefflich durch experimentelle Erfahrungen illustriert werden.

Die meisten Diabetes insipidus-Kranken beantworten nämlich die Zufuhr einer einmaligen größeren oder mehrerer kleineren in kurzen Abständen gereichten Mengen von Getränken mit einer Verzögerung der Ausscheidung derselben im Harn. Die Wassersekretionskurve erreicht im Gegensatz zum Gesunden, der sich rascher der aufgenommenen Flüssigkeit entledigt, erst später ihr Maximum, hält sich längere Zeit auf der Höhe und zieht sich auf einen großen Zeitraum hin — Bradyurie [Ph. Falck, Neuschler, A. Pribram, E. Pribram u. a. (15).] Aus dieser Eigentümlichkeit erklärt sich wohl, daß die Menge des Nachtharns größer als die des Tagharns ist.

Auch die Bradyurie ist anscheinend nicht typisch für den Diabetes insipidus, wenigstens hat F. Kraus (16) einen anderen Verlauf der Sekretionskurven des Harns nach reichlichem Wassergenuß gefunden: steiles Ansteigen und ebensolcher Abfall der Harnwasserausscheidung, schnelleres Ablaufen als beim Gesunden; darauf Einstellen auf ein Minimum, das längere Zeit behauptet wird: Tachyurie. Es ist jedoch fraglich, ob dieser Modus der Harnsekretion wirklich den Diabetikern eignet; denn abgesehen davon, daß die Beobachtung bisher vereinzelt blieb, ist Tachyurie auch beim Gesunden vorhanden [Strubell (17)].

Der Schlüssel für die Deutung dieser Tatsachen liegt in einer abnormen Arbeitsweise der Nieren, die man schon lange vermutet, neuerdings aber erst schärfer präzisiert hat [Tallqvist, E. Meyer (18)].

Die gesunde Niere besorgt ihre Aufgabe, das osmotische Gleichgewicht der Säfte durch die Elimination der Stoffwechselschlacken zu regulieren, unter Benutzung zweier variabler Größen: der Harnmenge und der Harnkonzentration. Je nach Art und Zahl der harnfähigen Moleküle kommen diese in verschiedenem Maße zur Geltung; sie verlaufen unter gewissen Bedingungen gleichsinnig oder in entgegengesetzter Richtung; so kann z. B. sowohl die Harnmenge, als auch die Konzentration des Harns steigen, wenn größere Mengen von Kochsalz oder Harnstoff aus dem Körper entfernt werden sollen; im allgemeinen steigt aber in diesem

Fall die Konzentration mehr als das Harnwasser. Es ist zunächst gleichgültig, durch welchen Mechanismus die Niere dies ermöglicht, ob durch Rückresorption von Wasser in den Kanälchen oder durch aktive Sekretion konzentrierter Salz- oder Harnstofflösungen; Tatsache ist, daß die gesunde Niere, den jeweils herrschenden Ansprüchen genügend, imstande ist, einen Harn von wechselnder Konzentration zu bereiten und vorwiegend durch alleinige Erhöhung der Konzentration ohne wesentliche Vermehrung des Harnwassers die Ausscheidung großer Mengen fester Bestandteile zu vollbringen. Die Niere im Diabetes insipidus ist offenbar zu dieser Leistung unfähig. Denn die Harnkonzentration ist dauernd gering auch unter Bedingungen, wo die gesunde Niere in ausgesprochenem Maße mit der Erhöhung der osmotischen Spannung des Harns reagiert, z. B. bei Einfuhr eiweiß- und kochsalzreicher Nahrung. Statt dessen ist in diesem Falle, wie zahlreiche Versuche von A. Pribram, Tallqvist, E. Meyer (19) u. a. zeigen, im Diabetes insipidus nur die Menge des Harnwassers in exzessiver Weise vermehrt. Der Grund für dieses eigenartige Verhalten liegt nicht in einer Funktionsschwäche der diabetischen Niere überhaupt; denn die im 24 stündigen Harn ausgeschiedene Molenzahl ist beim Diabetiker und gleichgenährten gesunden Menschen gleich groß, die Arbeit der Niere in dieser Richtung also ganz normal. Will man der Funktionsstörung eine prägnante Bezeichnung geben, so kann man nur sagen, der diabetischen Niere fehlt die Fähigkeit einen konzentrierten Harn zu bereiten. Die Polyurie ist demnach gewissermaßen ein kompensatorischer Vorgang und Mittel zu dem Zweck, die Retention harnfähiger Stoffe zu verhindern. Bei dieser Auffassung der Dinge ist die viel erörterte Frage, ob im Diabetes insipidus die Polyurie oder die Polydipsie das Primäre sei, ohne weiteres zu beantworten. Es kann sich beim Diabetes insipidus nur um eine primäre Polyurie handeln; da die diabetische Niere die festen Stoffe nur in großer Verdünnung ausscheiden kann, muß der drohenden Wasserverarmung des Körpers durch reichliche Wasseraufnahme vorgebeugt werden. Der Diabetes insipidus beruht demnach in einer, wahrscheinlich auf nervösen Bahnen vermittelten, abnormen Funktion der Niere.

Die Fähigkeit der Harnkonzentration ist jedoch der Diabetes-Niere nicht vollkommen verloren gegangen; sie kommt im einzelnen Falle immer wieder zur Geltung. Verglichen mit der Funktion der gesunden Niere, ist sie jedoch wesentlich beeinträchtigt (E. Meyer). Manche Eingriffe, welche die Wasserausscheidung von den Nieren auf andere Wege ableiten, lassen sie im stärkeren Maße wieder hervortreten; z. B. Schwitzprozeduren, Bäder. Auch im Fieber sinkt nach vielen Erfahrungen die Harnmenge und die osmotische Konzentration des Harns wird größer (A. Pribram, E. Pribram, Strubell, E. Meyer, H. Strauß). Den gleichen Erfolg hat wahrscheinlich auch das Antipyrin [Hirschfeld (20)], das als Heilmittel beim Diabetes insipidus vielfach angewendet wird.

D. Verdauungsorgane.

Mehrmals ist vermehrte Speichelabsonderung beobachtet worden [Külz (21), Senator, Friedrich, Worm-Müller]. In dem Külz'schen Falle wurden mehrere hundert Kubikzentimeter Speichel täglich sezerniert. Man nimmt an, daß Polyurie und Speichelfluß von der gleichen Störung im Zentralnervensystem ausgelöst werden, da schon C. Eckhard bei seinen Versuchen über Polyurie, Vermehrung des Submaxillarspeichels beobachtete. Ueber die Sekretion im Magendarmkanal liegen spezielle Beobachtungen nicht vor.

Der Appetit verhält sich bei den einzelnen Kranken verschieden; bei vielen ist er unverändert, bei anderen ebenso, wie der Durst gesteigert; das sind wahrscheinlich die Kranken mit „Azoturie“. Oft besteht Obstipation, wahrscheinlich infolge der starken Wasserresorption aus dem Darm. Der Kot ist denn auch in der Regel sehr wasserarm. Sein Feuchtigkeitsgehalt nimmt zu, wenn die Wasserausscheidung von den Nieren auf andere Wege abgeleitet wird. So z. B. bei der Verminderung der Polyurie durch Antipyrin (Hirschfeld). — Die Ausnutzung der Nahrung ist normal (Strubell, Vannini). Folgende Tabelle gibt die beobachteten Werte für die täglichen Prozentverluste im Kot an:

		Dauer des Versuchs	Trockensubstanz	N	Fett	Kohlenhydrat
Fall I.	Strubell	11 Tage	—	8,33	—	—
„ II.	„	5 „	—	10,36	—	—
„ I.	Vannini	6 „	5,05	8,21	6,51	0,968
„ II.	„	4 „	6,05	5,58	7,0	0,63
„	Buttler u. French	34 „	—	10,9	—	—

E. Schweiß.

Das Verhalten der Schweißproduktion ist im vorhergehenden bereits besprochen. Hier sei noch erwähnt, daß H. Strauß (22) die osmotische Konzentration und den Kochsalzgehalt des Schweißes höher als die entsprechenden Werte im Harn (Δ = — 0,40 NaCl = 0,41 %) gefunden hat; es lagen hier also die Dinge umgekehrt wie in der Norm, wo die Gefrierpunktserniedrigung des Harnes stets höher ist als die des Schweißes.

F. Blut.

Das spezifische Gewicht des Blutes ist in der Regel nicht oder nur wenig erhöht [F. Strauß, Stoermer (23)]. Bei Stoermer betrug das spezifische Gewicht des Gesamtblutes 1066. Strubell (24) fand normale Werte, ebenso D. Gerhardt (25) [1055], H. Strauß (26) 1056, 1058 und 1060. Das spezifische Gewicht des Blutserums betrug bei H. Strauß 1026, bei Hocke (27) 1028.

Die osmotische Konzentration des Blutes ist mehrere Male bestimmt worden [Loeper, Hocke, H. Strauß, E. Meyer (28)]. Ich gebe diese Zahlen zusammen mit den entsprechenden Δ-Werten für den Harn.

Autor	δ (Blut)	Δ-Harn
Loeper . . .	— 0,51°	— 0,37°
	— 0,59°	— 0,37°
	— 0,59°	— 0,41°
Hocke . . .	— 0,47°	— 0,2°
	— 0,52°	— 0,33°
H. Strauß . .	— 0,57°	
E. Meyer . .	— 0,56°.	

Der Trockenrückstand des Blutes ist in der Regel wohl normal [Strubell (29)]; in einigen Fällen ist auch bei freigestellter Flüssigkeitszufuhr ein hoher Wert für den Trockenrückstand gefunden worden. F. Strauß (30) fand 22,21 und 22,063 % Trockenrückstand, E. Meyer (31) 21,30 %. Bei Flüssigkeitsbeschränkung hat Strubell (29) den Wert von 23,24 bzw. 23,26 % beobachtet. Hier machten sich denn auch schwere Allgemeinstörungen bemerkbar. Die Vermehrung des Trockenrückstandes macht sich bemerkbar in erhöhtem Hämoglobin- und Erythrozytengehalt, was mehrfach festgestellt wurde (E. Meyer). R. Geigel (32) sah im Gegensatz hierzu Abnahme der Erythrozyten.

H. Strauß (33) hat dann ferner noch refraktrometrische Blutuntersuchungen ausgeführt und Werte gefunden, die an der oberen Grenze des Normalen liegen.

G. Harn.

1. Harnmenge.

Das Wesentlichste ist oben unter Wasserhaushalt besprochen.

2. N-haltige Bestandteile.

Der Harnstoff betrug bei Vannini (34) im 1. Fall 86,10 %, im zweiten 90,66 %; bei Butler und French (35) 94,96 %. Nur v. Jacksch (36) gibt merkwürdige Werte für Harnstoff-N und Aminosäuren-N an. Mehr als die Hälfte des Gesamt-N soll in seinem Falle als Aminosäuren-N ausgeschieden worden sein.

Die Werte für die Harnsäure sind entgegen älteren Behauptungen normal gefunden worden [H. Senator, Vannini, Butler u. French (37)], ebenso die Werte für NH_3 und Extraktivstoffe [H. Senator, Vannini (37)].

3. Chlornatrium.

Es liegen in der älteren Literatur einige Angaben über vermehrte Kochsalzausscheidung bei Diabetes insipidus vor. Es ist jedoch nirgends der Beweis erbracht, daß die hohe Cl-Ausscheidung nicht von dem in der Nahrung genossenen Kochsalz abhänge [z. B. H. Oppenheim (38)]. Neuerdings berichtet Ferannini über 2 Fälle von Hyperchlorurie, wo die Mehrausscheidung von Kochsalz die charakteristische Störung bildete.

Von anderen Autoren, die den Chlornatriumgehalt der Nahrung berücksichtigt haben, wird normales Verhalten berichtet (Vannini, Ascoli).

4. Schwefelsäure und Aetherschwefelsäure.

Die Schwefelsäureausscheidung folgt der Höhe der Eiweißzersetzung. — Die Werte für die Aetherschwefelsäure sind normal [Vannini (40)].

5. Phosphorsäure.

Bilanzen hat Vannini (40) bei zwei Kranken gemacht und in einem Falle in 4 Tagen einen Verlust von 0,529 gefunden (bei negativer N-Bilanz).

6. Zucker.

Daß Zucker im Harn von Diabetes insipidus fehlt, ist selbstverständlich; es gibt aber Fälle, in denen vorübergehend Zucker im Harn gefunden wurde oder ein Diabetes insipidus nach einem Diabetes mellitus zurückblieb [H. Senator (41)].

Auf alimentäre Glykosurie hat man mehrfach ohne [v. Frerichs, F. Kraus, van Oordt (42)], einige Male mit Erfolg geprüft [F. Moritz, Kraus und Ludwig (43)].

7. Inosit.

Diese Substanz ist öfter im Harn bei Diabetes insipidus gefunden worden [Mosler, F. Strauß, Ebstein-Gscheidlen, Külz, Boedecker, Pauli, Mc Ilraith (44)]. Man hat ihr anfangs große Bedeutung beilegen wollen, bis man sich überzeugt hat, daß sie auch häufig im Harn von Diabetes insipidus-Kranken fehlt und daß sie sowohl bei anderen Kranken als auch nach reichlichem Trinken im Harn von Gesunden auftritt [F. Strauß, Külz (45)].

8. Die dextrinartigen Substanzen

hat K. von Alfthan (46) in zwei Fällen bestimmt und eher eine geringere Menge als in der Norm gefunden.

Literatur.

1. A. Magnus-Levy, Respirationsversuche an Diabetikern. Zt. klin. M. **56**. 1905.
2. Tallqvist, Zt. klin. M. **49**. 181. 1903.
3. G. Vannini, Ueber den Stoffwechsel bei Diabetes insipidus. B. klin. W. **1900**. 638ff. — A. Strubell, Ueber Diabetes insipidus. D. Arch. Med. **62**. 89. 1899. — Hirschfeld, Ueber den Stoffwechsel im Diabetes insipidus. Festschr. f. Salkowski, Beitr. z. wissensch. Med. u. Chem. **1904**. 187ff. — D. Gerhardt, Diabetes insipidus. Nothnagel's Handb. 1899. **7**. 1. 14. — J. A. Butler and H. S. French, A research upon the metabolism of a Patient suffering from Diabetes insip. etc. Guy's Hospital reports. **57**. 133ff. 1904.
4. A. Magnus-Levy, Physiologie des Stoffwechsels. Dies. Handb. I. 434.
5. H. Oppenheim, Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Harnstoffausscheidung. Pflüger's Arch. **23**. 446. 1881. — C. von Noorden, Path. d. Stoffw. 1. Aufl. **1893**. 143.

6. C. von Noorden, Path. d. Stoffw. 1. Aufl. 1893. 141.
7. Literatur bei D. Gerhardt, l. c. Nr. 3. 10.
8. A. Strubell, l. c. Nr. 3. — Tallqvist, l. c. Nr. 2. — G. Vannini, l. c. Nr. 3. — D. Gerhardt, l. c. Nr. 3. — Butler u. French, l. c. Nr. 3.
9. A. Strubell, l. c. Nr. 3. — Vannini, l. c. No. 3. — Hirschfeld, l. c. Nr. 3. — A. Ferranini, Il diabete insipido come anomalia del ricambio. Il policlin. 9. Ref. Virchow J. B. 1902. 2. 52.
10. Butler u. French, l. c. No. 3.
11. F. Strauß, Ueber den Diabetes insipidus. Inaug.-Diss. Tübingen 1870. — Flatten, Beitrag zur Pathogenese des Diabetes insipidus. A. Psych. 13. 682. — Ferd. Bürger, Ueber die Perspiratio insensibilis bei Diabetes mellitus und insipidus. D. Arch. Med. 11. 323. — A. Strubell, l. c. Nr. 3. — G. Vannini l. c. Nr. 3.
12. A. Pribram, Prag. med. W. 1871. 1—38.
13. F. Stoermer, Inaug.-Diss. Kiel 1892.
14. A. Strubell, l. c. Nr. 3. — E. Meyer, Ueber Diabetes insipidus und andere Polyurien. D. Arch. Med. 83. 4. 1905.
15. Ph. Falck, Deutsche Klinik. 1853. Nr. 41, 42 u. 43. — Neuschler, Inaug.-Diss. Tübingen 1861. — A. Pribram, l. c. Nr. 13. — E. Pribram, Klinische Beobachtungen bei zehn Fällen von Diabetes insipidus. D. Arch. Med. 76. 198ff. 1903. — A. Strubell, l. c. Nr. 3.
16. F. Kraus, Ein Beitrag zur Symptomatologie des Diabetes insipidus. Zeitschr. Heilk. 8. 432. 1887.
17. A. Strubell, l. c. Nr. 3.
18. Tallqvist, l. c. Nr. 2. — E. Meyer, l. c. Nr. 14.
19. A. Pribram, l. c. Nr. 13. — Tallquist, l. c. Nr. 2. — E. Meyer, l. c. Nr. 15.
20. F. Hirschfeld, l. c. Nr. 3.
21. E. Külz, Beiträge zur Path. u. Ther. des Diab. melit. u. insipid. 2. 1875.
22. H. Strauß, Zur Kenntnis des Wasserstoffwechsels bei Diabetes insipidus. Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 1. 408. 1905.
23. F. Strauß, l. c. Anm. 11. — Stoermer, Inaug.-Diss. Kiel 1892.
24. A. Strubell, l. c. Anm. 3.
25. D. Gerhardt, l. c. 16. Anm. 3.
26. H. Strauß, l. c. 414. Anm. 22.
27. Hocke, Beitrag zur Kenntnis der Diabetes insipidus. Naturf. Vers. Karlsbad 1902. Ref. M. med. W. 1902. 1817.
28. Loeper, Du mecanisme regulateur de la composition du sang. Paris 1903. — Hocke, l. c. Anm. 27. — H. Strauß, l. c. Anm. 22. 414. — E. Meyer, l. c. 12. Anm. 15.
29. A. Strubell, l. c. Anm. 3.
30. F. Strauß, l. c. Anm. 11.
31. E. Meyer, l. c. 12. Anm. 15.
32. R. Geigel, Beiträge zur Lehre vom Diabetes insipidus. D. Arch. Med. 37. 55.
33. H. Strauß, l. c. 415. Anm. 22.
34. G. Vannini, l. c. 640. Anm. 3.
35. A. Butler u. H. J. French, l. c. 161. Anm. 3.
36. R. v. Jacksch, Ueber die Mischung der N-haltigen Bestandteile im Harn. Zt. klin. M. 47. 46.
37. H. Senator, Diabetes insipidus in Ziemssen's Handb. 13a. 270. 1876. (Hier die ältere Literatur.) — Butler u. French, l. c. Anm. 3. 166. — G. Vannini, l. c. 640. Anm. 3.

38. H. Oppenheim, Kasuistischer Beitrag zur Polyurie. Zt. klin. M. **5**. 618 1892. — Weiterer Beitrag zur Polyurie. **6**. 256. 1883.
39. Ferranini, l. c. Anm. 9.
40. Vannini, l. c. 639. Anm. 3.
41. H. Senator, l. c. 271. Anm. 38.
42. F. Kraus, l. c. Anm. 16. — v. Oordt, Alimentäre Glykosurie bei Krankheiten des Nervensystems. M. med. W. **1898**. 2 ff.
43. F. Moritz, Alimentäre Glykosurie. Ref. M. med. W. **1891**. 311. — Kraus u. Ludwig, Klinische Beiträge zur alimentären Glykosurie. W. klin. W. **1891**. 899.
44. Mosler, Ueber Harnanalysen bei Diabetes insipidus. Virch. Arch. **43**. 229 u. **44**. 44. — F. Strauß, l. c. Anm. 12. — W. Ebstein, Ueber die Beziehungen des Diabetes insipidus (Polyurie) zu Erkrankungen des Nervensystems. D. Arch. M. **11**. **344**. — E. Külz, Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus und insipidus. **2**. 1875. — Pauli, Inaug.-Diss. Zürich 1891. — Mc Jlraith, Notes on some cases of Diabetes insip. etc. Lancet. **2**. 767. 1892.
45. F. Strauß, l. c. Anm. 12. — E. Külz, l. c. Anm. 44.
46. K. von Alfthan, Ueber das tierische Gummi Landwehr's bei Diabetes insipidus. B. klin. W. **1902**. No. 8.

Namen-Register.

(Die römischen Zahlen geben den Band, die arabischen die Seitenzahl an.)

C.

D.

I. J.

K.

L.

M.

N.

O.

P.

Q.

R.

S.

Sch.

St.

T.

U.

V.

W.

Y.

Z.

Sach-Register.

(Die römischen Zahlen geben den Band, die arabischen die Seitenzahl an.)

A.

B.

C.

(S. auch K. und Z.)

E.

G.

H.

I. J.

K.

L.

M.

N.

O.

P.

Q.

R.

Sch.

St.

T.

U.

V.

W.

X.

Z.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.